

Б. А. КУДРЯШОВ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСНОВЫ УЧЕНИЯ
О ВИТАМИНАХ

Советская Наука

1948

ТИПОГРАФИЯ
«КРАСНЫЙ ПЕЧАТНИК»

Ленинград,
Международный пр., 75а.

Бракер № 3

Владимир

МОС

БИОЛ
УЧЕБ

ГОСУДАРСТВ

Б. А. Кудряшов

Б. А. КУДРЯШОВ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ УЧЕНИЯ О ВИТАМИНАХ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО «СОВЕТСКАЯ НАУКА»
Москва 1948

П. А. ИВАНОВ

Содержание

ИСТОРИЯ ВНЕШНЕГО ХАРАКТЕРА

Предисловие автора

Краткий исторический

1. Первая научная классификация
 2. Развитие метаболических процессов
 3. Изучение возможности влияния пищи на организм. Гипотеза Гопфа
 4. Гипотезы Осборна и Меллера о влиянии пищевых факторов
 5. Изучение этиологии заболеваний в 19-го и в начале 20-го вв.
 6. Подтверждение данных о существовании новой категории факторов
 7. К истории критики гипотезы
 8. Социальные предпосылки
- Литература

Определение терминов «внешний характер»

1. Определение термина «внешний характер»
 2. Номенклатура, классификация
- Литература : : :

Водорастворимые

1. История открытия водорастворимых витаминов
 2. Химическая природа водорастворимых витаминов
 3. Биосинтез витаминов
 4. Стандарты витаминов
 5. Естественные источники водорастворимых витаминов
 6. Биологическое значение водорастворимых витаминов
 7. Механизм биологического действия водорастворимых витаминов
 8. Специфичность биологического действия водорастворимых витаминов
 9. Ингибиторы водорастворимых витаминов
 10. Потребность в водорастворимых витаминах
- Литература

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Предисловие автора	9

Г л а в а I

Краткий исторический очерк развития учения о витаминах

1. Первая научная классификация питательных веществ	11
2. Развитие метаболического направления в физиологии	16
3. Изучение возможности питания очищенными питательными веществами. Гипотеза Гопкинса об «органических комплексах» в пище	18
4. Гипотезы Осборна и Менделя, Макколлема и Дэвиса о добавочных пищевых факторах	22
5. Изучение этиологии эпидемического заболевания бери-бери в конце 19-го и в начале 20-го вв. Работы Эйкмана	25
6. Подтверждение данных Эйкмана. Работы Функа и гипотеза о существовании новой категории питательных веществ — «витаминов»	28
7. К истории критики основ учения о витаминах	30
8. Социальные предпосылки развития учения о витаминах	32
Литература	36

Г л а в а II

Определение терминов «витамины» и «авитаминозы». Номенклатура, краткая характеристика и классификация витаминов

1. Определение терминов «витамины» и «авитаминозы»	38
2. Номенклатура, классификация и краткая характеристика витаминов	39
Литература	47

Г л а в а III

Водорастворимые витамины комплекса В

В и т а м и н В₁

1. История открытия и изучения витамина В ₁	48
2. Химическая природа и физико-химические свойства витамина В ₁	51
3. Биосинтез витамина В ₁	53
4. Стандарты витамина В ₁	58
5. Естественные источники витамина В ₁	—
6. Биологическое значение витамина В ₁	59
7. Механизм биологического действия витамина В ₁	66
8. Специфичность биологического действия витамина В ₁ и его компонентов: тиазола и пиримидина	69
9. Ингибиторы витамина В ₁	73
10. Потребность разных видов организмов в витамине В ₁	—
Литература	75

Глава IV

Водорастворимые витамины комплекса В

Витамин В₂

1. История открытия и изучения витамина В ₂	81
2. Химическая природа и физико-химические свойства витамина В ₂	87
3. Биосинтез витамина В ₂	90
4. Стандарты витамина В ₂	91
5. Естественные источники витамина В ₂	—
6. Биологическое значение витамина В ₂	92
7. Механизм биологического действия витамина В ₂	97
8. Специфичность биологического действия витамина В ₂	100
9. Ингибиторы витамина В ₂	101
10. Потребность разных видов организмов в витамине В ₂	102
Литература	103

Глава V

Водорастворимые витамины комплекса В

Витамин В₆

1. История открытия и изучения витамина В ₆	109
2. Химическая природа и физико-химические свойства витамина В ₆	112
3. Биосинтез витамина В ₆	114
4. Стандарты витамина В ₆	—
5. Естественные источники витамина В ₆	—
6. Биологическое значение и механизм биологического действия витамина В ₆	115
7. Специфичность биологического действия витамина В ₆	118
8. Ингибиторы витамина В ₆	120
9. Потребность разных видов организмов в витамине В ₆	121
Литература	—

Глава VI

Водорастворимые витамины комплекса В

Витамин Р-Р

1. История открытия и изучения витамина Р-Р	125
2. Химическая природа и физико-химические свойства витамина Р-Р	128
3. Биосинтез витамина Р-Р	129
4. Стандарты витамина Р-Р	131
5. Естественные источники витамина Р-Р	—
6. Биологическое значение и механизм биологического действия витамина Р-Р	132
7. Специфичность биологического действия витамина Р-Р	137
8. Ингибиторы витамина Р-Р	138
9. Потребность разных видов организмов в витамине Р-Р	139
Литература	140

Глава VII

Водорастворимые витамины комплекса В

Витамин Н

1. История открытия и изучения витамина Н	144
2. Химическая природа и физико-химические свойства витамина Н	148
3. Биосинтез витамина Н	149

4. Стандарты витамина Н	150
5. Естественные источники витамина Н	151
6. Биологическое значение витамина Н	—
7. Специфичность биологического действия витамина Н	155
8. Ингибиторы витамина Н	—
9. Потребность разных видов организмов в витамине Н	156
Литература	—

Г л а в а VIII

Водорастворимые витамины комплекса В

П а н т о т е н о в а я к и с л о т а

1. История открытия и изучения пантотеновой кислоты	159
2. Химическая природа и физико-химические свойства пантотеновой кислоты	161
3. Биосинтез пантотеновой кислоты	162
4. Стандарты пантотеновой кислоты	163
5. Естественные источники пантотеновой кислоты	—
6. Биологическое значение пантотеновой кислоты	—
7. Специфичность биологического действия пантотеновой кислоты	167
8. Ингибиторы пантотеновой кислоты	170
9. Потребность разных видов организмов в пантотеновой кислоте	171
Литература	172

Г л а в а IX

Водорастворимые витамины комплекса В

p-А м и н о б е н з о й н а я к и с л о т а

1. История открытия и изучения витаминных свойств <i>p</i> -аминобензойной кислоты	175
2. Химическая природа и физико-химические свойства <i>p</i> -аминобензойной кислоты	179
3. Стандарты <i>p</i> -аминобензойной кислоты	—
4. Естественные источники <i>p</i> -аминобензойной кислоты	—
5. Биологическое значение <i>p</i> -аминобензойной кислоты	180
6. Специфичность биологического действия <i>p</i> -аминобензойной кислоты	181
7. Ингибиторы <i>p</i> -аминобензойной кислоты	183
8. Потребность разных видов организмов в <i>p</i> -аминобензойной кислоте	185
Литература	186

Г л а в а X

Водорастворимые витамины комплекса В

i-И н о з и т

1. История открытия и изучения витаминных свойств инозита	187
2. Химическая природа и физико-химические свойства инозита	188
3. Стандарты инозита	—
4. Естественные источники инозита	189
5. Биологическое значение инозита	—
6. Специфичность биологического действия инозита	190
7. Потребность разных видов организмов в инозите	191
Литература	—

Глава XI

Водорастворимые витамины комплекса В

Холин

1. История открытия и изучения витаминных свойств холина	193
2. Химическая природа и физико-химические свойства холина . . .	194
3. Стандарты холина	—
4. Естественные источники холина	—
5. Биологическое значение холина	195
6. Специфичность биологического действия холина	197
7. Ингибиторы биологического действия холина	198
8. Потребность разных видов организмов в холине	199
Литература	—

Глава XII

Мало изученные витамины комплекса В

1. Витамин В ₃	201
2. Витамин В ₄	202
3. Витамин В ₅	204
4. Витамин В ₇ (I)	205
5. Факторы роста <i>Lactobacillus casei</i> , фолиевая кислота, витамин В _с и витамин М	—
6. Витамины В ₁₀ и В ₁₁	208
7. Витаминные факторы морских свинок «GPF»	212
8. Витамины лактации L ₁ и L ₂	—
9. Витамин В _p	213
10. Факторы против поседения волос и депигментации перьев	—
11. Фактор против анемии рыб	214
Литература	215

Глава XIII

Водорастворимые витамины

Витамин С

1. История открытия и изучения витамина С	218
2. Химическая природа и физико-химические свойства витамина С . .	232
3. Биосинтез витамина С	234
4. Стандарты витамина С	237
5. Естественные источники витамина С	238
6. Биологическое значение витамина С	239
7. Специфичность биологического действия витамина С	243
8. Ингибиторы витамина С	244
9. Потребность разных видов организмов в витамине С	—
Литература	245

Глава XIV

Водорастворимые витамины

Витамин Р

1. История открытия и изучения витамина Р	253
2. Химическая природа и физико-химические свойства витамина Р . .	257
3. Биосинтез витамина Р	258

4. Стандарты витамина Р	258
5. Естественные источники витамина Р	259
6. Биологическое значение витамина Р	—
7. Специфичность биологического действия витамина Р	—
8. Потребность разных видов организмов в витамине Р	260
Литература	—

Г л а в а XV

Мало изученные водорастворимые витамины

1. Фактор травяного сока	262
2. Витамин J(C ₂)	263
Литература	—

Г л а в а XVI

Жирорастворимые витамины

Г р у п п а в и т а м и н о в А

1. История открытия и изучения витамина А (А ₁)	264
2. Химическая природа и физико-химические свойства провитаминов А	273
3. Химическая природа и физико-химические свойства витамина А (А ₁)	275
4. Биосинтез провитаминов и витамина А	—
5. Стандарты витамина А	278
6. Естественные источники провитаминов и витамина А	—
7. Биологическое значение витамина А	281
8. Специфичность биологического действия витамина А. Витамины А ₁ , А ₂ и А ₃	285
9. Потребность разных видов организмов в витамине А	287
Литература	289

Г л а в а XVII

Жирорастворимые витамины

Г р у п п а в и т а м и н о в D

1. История открытия и изучения витаминов D	298
2. Химическая природа и физико-химические свойства провитаминов и витаминов D	312
3. Биосинтез и естественные источники провитаминов и витаминов D	315
4. Стандарты витаминов D	318
5. Биологическое значение витаминов D	—
6. Специфичность биологического действия витаминов D	322
7. Потребность разных видов организмов в витаминах D	324
Литература	327

Г л а в а XVIII

Жирорастворимые витамины

Г р у п п а в и т а м и н о в E

1. История открытия и изучения витаминов E	338
2. Химическая природа и физико-химические свойства витаминов E.	343
3. Биосинтез витаминов E	346
4. Стандарты витаминов E	—

5. Естественные источники витаминов Е	347
6. Биологическое значение витаминов Е	349
7. Механизм биологического действия витаминов Е	369
8. Специфичность биологического действия витаминов Е	380
9. Ингибиторы витаминов Е	381
10. Потребность разных видов организмов в витаминах Е	386
Литература	387

Г л а в а XIX

Жирорастворимые витамины

Группа витаминов К и фактор Т

1. История открытия и изучения витаминов К	394
2. Химическая природа и физико-химические свойства витаминов К ₁ и К ₂	405
3. Биосинтез витаминов К	408
4. Стандарты витаминов К	409
5. Естественные источники витаминов К	411
6. Биологическое значение и механизм биологического действия витаминов К	—
7. Специфичность биологического действия витаминов К	415
8. Ингибиторы витаминов К	425
9. Потребность разных видов организмов в витаминах К	426
10. Фактор Т	428
Литература	429

Г л а в а XX

Ингибиторы витаминов и вещества с антивитаминамным действием	436
Литература	444

Г л а в а XXI

Симбиоз и витамины	447
Литература	449

Г л а в а XXII

Проблема взаимоотношения витаминов и гормонов	451
Литература	464

Г л а в а XXIII

Значение витаминов в процессе индивидуального развития организма	469
Литература	482
Дополнения	485
Приложение	493
Указатель авторов	494
Предметный указатель	525

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА

Учение о витаминах возникло около 40 лет тому назад, однако социальные предпосылки к развитию этой области науки уже существовали в начале прошлого столетия. К тому времени ряд капиталистических стран владел обширными колониями с колоссальным туземным населением, подвергавшимся жестокой эксплуатации, а в некоторых странах Европы, и в первую очередь в Англии, осуществлялся переход от кустарного к крупному промышленному производству, приведший к концентрации в городах масс неимущего населения, поставленного в условия нищеты и голодания. В 1-й главе настоящей книги, в разделе «Социальные предпосылки развития учения о витаминах» приведен материал, характеризующий этот исторический период.

Вековой социальный фон пищевой недостаточности в капиталистических странах и обусловил необходимость изучения болезней, возникающих на почве этой недостаточности. С момента обоснования учения о витаминах (1911—1912 гг.) по настоящее время было сделано колоссальное количество работ, исчисляющихся десятками тысяч, в которых проблеме витаминов уделяется всестороннее внимание. И несмотря на то, что наука в этой области достигла громадных результатов, ее достижения в капиталистических странах по причинам социального порядка не используются в должной мере. По современным данным, например, в английской колонии Гонг-Конге в 1941 г. имело место заболевание «бери-бери» у 10 000 туземцев на 350 000 человек населения, а в 1938 г. там же был зарегистрирован 1661 случай смерти от этого заболевания пищевой недостаточности. В 1941 г. в Соединенных Штатах Америки зарегистрирован 41 случай смерти от «бери-бери» (Eddy a. Dalldorf, 1944).

Полученный иностранными учеными большой фактический материал в области изучения витаминов иногда используется ими для антинаучных теоретических построений, призванных служить целям империалистической политики, или для оправдания эксплуатации трудового населения (см. стр. 480).

Однако учение о витаминах имеет громадное значение не только для целей борьбы с болезнями пищевой недостаточности. Фактические материалы, собранные в этой области науки, актуальны как для медицины и животноводства, так и для целого ряда других областей народного хозяйства и промышленности. Открытие того факта, что разнообразные формы микроорганизмов нуждаются в этой

категории питательных веществ, предоставляет новые возможности для использования витаминов, например, в бродильной, пищевой и других видах промышленности, а также и в производстве антибиотиков. Изучение витаминов привело к открытию ингибиторов, которые могут быть использованы в борьбе с инфекционными заболеваниями человека и животных. Знание значения и биологической роли всех многочисленных открытых к настоящему моменту витаминов необходимо также для организации рационального питания населения.

Создавая настоящую книгу, автор ставил перед собой задачу дать критическое и достаточно полное отображение истории и современного состояния учения о витаминах для того, чтобы наши советские научные работники с наименьшей затратой времени могли найти необходимые для них справки, относящиеся к этой области науки. Для этой же цели в книге приводятся ссылки на источники, по которым, в случае необходимости, читатель может разыскать оригинальные исследования для более детального ознакомления. — Учение о витаминах представляет собой особую главу биохимии и физиологии питания, соприкасающуюся с крайне разнообразными отраслями не только естественно-исторических наук и медицины, но и с некоторыми проблемами социального порядка. Исследовательские работы по витаминам публикуются в физиологических, химических, биохимических, общепиологических, ботанических, микробиологических, почвенных, пищевых, в разнообразных медицинских, ветеринарных и других журналах, что чрезвычайно осложняет возможность следить за научными событиями, совершающимися в этой области. Все эти указанные выше обстоятельства естественно создавали трудности в подборе и особенно в размещении материала в строго ограниченном объеме книги. Те же причины, т. е. исключительное разнообразие и обилие материала, вынудили придерживаться лаконического и во многих случаях тезисного изложения фактов и обобщений.

Не будучи специалистом в какой-либо области медицины или животноводства, автор сознательно избегал цитирования узкоспециальных медицинских или зоотехнических работ, а также обсуждения специальных проблем, относящихся к указанным областям знания, стремясь в то же время, на основе анализа проблем и вопросов общепиологического характера, дать материал, представляющий интерес не только для специалистов биохимиков и физиологов, но и для работников медицины и зоотехнии.

За недостатком места в монографии совершенно не цитируются работы, дающие сведения лабораторно-методического или технологического порядка, а также сравнительно мало дано ссылок на исследования по распространению витаминов в естественных продуктах.

Использованная литература приведена до второй половины 1945 г. включительно.

Профессор Б. А. Кудряшов

Москва, март 1946 г.

Г Л А В А I

КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О ВИТАМИНАХ

1. ПЕРВАЯ НАУЧНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Первая научная классификация питательных веществ была дана Л и б и х о м, работавшим в Гиссенском университете в сороковых годах 19-го столетия. Это стало возможным благодаря трудам Л а в у а з ь е, посвященным анализу явления горения и открывшим путь к изучению процессов обмена в животном организме.

Л и б и х по праву может считаться основателем физиологической химии. В опубликованных им «Письмах о химии» (I) мы находим (письмо двадцатое): «Физиология достигла той точки, где имеет нужду в химии для достижения своей цели — исследования жизненных явлений в их последовательности; химия, которая должна указывать, в каком отношении жизненные свойства зависят от химических сил, готова уже принять в себя новую область для самостоятельной обработки».

Он считал, что успешное изучение процессов пищеварения, образования крови, питания организма, дыхания и процессов выделения, зависящих от «форм и изменения свойств веществ, приходящих в организм извне»..., не может быть произведено без помощи химии. Л и б и х доказал, что в организме сгорают не углерод и водород, а высокомолекулярные вещества. Они, подвергаясь окислительному распаду, служат источником энергии. Этот процесс окисления, по мнению Л и б и х а, находится в зависимости от потребляемого животным кислорода. «Птица от недостатка пищи умирает на третий день; змея, которая, дыша под стеклянным колоколом, поглощает в час кислорода так мало, что едва можно заметить происшедшую от этого угольную кислоту, живет без пищи три месяца и более». «В состоянии покоя число дыханий менее, чем при движении и работе. Количество пищи, необходимой в том и другом состоянии, должно иметь те же отношения».

Ставя перед собою задачу классификации питательных веществ, Л и б и х считал, что под категорией питательных средств следует подразумевать только те, которые идут на построение крови, на вос-

становление ее израсходованных частей. «Увеличение массы животного тела, образование его органов и их произведение из крови, т. е. из составных частей ее, может происходить только за счет вещества, содержащего элементы крови и притом в форме и со свойствами, приспособленными к тому, чтобы сделаться кровью».

Подводя итог имевшимся в то время сведениям о составе крови, Л и б и х указывал, что кровь содержит от 79 до 80% воды и от 20 до 21% твердых веществ, из которых от $1\frac{1}{4}$ до $1\frac{1}{2}$ процентов несгораемы. Кровь содержит помимо кровяных шариков, обладающих красящим веществом, богатым железом, большое количество кровяной сыворотки. Главной составной частью сыворотки Л и б и х считал «кровяную белковину, дающую крови все свойства белка куриного яйца». «Кровь сгущается в жару, как яичный белок, и это сгущение зависит от кровяной белковины».

Анализируя состав крови, Л и б и х находит, что половина несгораемых составных частей крови состоит из поваренной соли. Кроме того, кровяная сыворотка содержит в растворенном виде или в виде химических соединений со сгораемыми составными частями крови такие вещества, как известь, магнезия, калий, натрий, фосфорная и угольная кислоты.

Кроме того, кровь богата некоторыми жировыми веществами, между которыми содержатся соединения, «имеющие иные свойства, чем обыкновенный жир».

Оценка роли белка в процессах, совершающихся в животном организме, по мнению Либиха, может быть дана путем анализа явлений, происходящих при развитии цыпленка в курином яйце: «Белковина белка и желтка в курином яйце содержит азот и серу, как и кровяная белковина, в обеих на 1 эквивалент азота приходится 8 эквивалентов углерода, и, кроме этого, в них находятся элементы воды в том же отношении; кроме незначительного количества серы, которой белковина яйца содержит больше, и та и другая белковина тождественны не только по свойствам, но и по составу». «Наблюдение показывает нам, что в оплодотворенном яйце, от влияния теплоты и при содействии кислорода воздуха, который имеет доступ через скважистую скорлупу, следовательно, под влиянием условий, необходимых для процесса дыхания, из белковины развиваются все части животного тела, перья, когти, фибрин, перепонки, клеточки, вещество кровяных шариков, кровяные сосуды и кости».

«Точно таким же образом, как в яйце, белковина крови занимает первое место и в образовании животного зародыша, который получает ее извне; своими составными частями она принимает участие во всех явлениях, обуславливает увеличение массы всех сформированных частей в молодом и взрослом теле. Белковина есть составная часть мозга и нервов, печени, почек, селезенки и всех желез». «Везде, во всем органическом мире, где развивается животная жизнь, мы видим, что жизненные явления находятся в зависимости от присутствия белковины крови; продолжение жизни теснейшим образом связано с присутствием ее (белковины) в крови или в питательной жидкости».

В связи с этим Л и б и х пришел к выводу, что за питательные вещества следует принимать в первую очередь те, которые содержат белковину, или вещества, способные превратиться в белковину.

Сравнивая различные питательные продукты (мясо, молоко), Л и б и х устанавливает, что при переваривании белки мяса и молока приобретают свойства кровяной белковины. Казеин молока, подобно белку куриного яйца, содержит азот и серу. «Отсутствие всякого другого азотистого вещества в молоке показывает с полной достоверностью, что только из него происходят главные составные части животного, в первый период его жизни, — его мышечные волокна, перепонки, клетчатка».

Анализируя питание травоядных животных, Л и б и х приходит к выводу, что растения, употребляемые животными в пищу, содержат составные части, отличающиеся запахом, издаваемым при сжигании, который сходен с запахом жженой шерсти.

Для удовлетворения потребностей травоядных животных требуется меньшее количество растительной пищи, когда эта пища богата этими специфическими веществами. Указанные вещества в большом количестве содержатся в семенах хлебных растений, в горохе, бобах, чечевице и других растительных источниках. Химическое изучение этих веществ показало, что в них содержится азот и сера, и они «по составу тождественны с белковиной, что они содержат те же самые элементы и в той же пропорции, как и эта главная часть крови».

Л и б и х считал правильными названия, присвоенные растительным белкам, — растительный фибрин, растительная белковина и растительный казеин, так как, по его мнению, эти вещества по своим свойствам равны соответствующим им животным продуктам.

В связи с тем, что «растительная белковина, растительный фибрин и растительный казеин, животный казеин и животный фибрин» являются единственными питательными веществами из растительного и животного царства, из которых создаются в процессе питания главные составные части крови и все органы и ткани животного тела, Л и б и х предложил их назвать — пластическими питательными веществами.

Пища, поглощаемая животными, помимо пластических веществ, содержащих азот, богата продуктами, не имеющими в своем составе азота и серы. Как пример, Л и б и х приводит молоко, в котором, помимо казеина, содержатся молочный жир и молочный сахар. В растительных объектах содержится фруктовый сахар, по своему химическому строению близкий к молочному сахару и отличающийся от тростникового сахара. Но чаще всего в растениях содержится крахмал, который в процессе усвоения в животном организме переходит в сахар. Смесь слюны с крахмалом при температуре человеческого тела приобретает сладкий вкус. При достаточном количестве слюны весь крахмал может превратиться в сахар. В связи с этим Л и б и х находит, что различие крахмала и молочного сахара, состоящее в их внешней форме или свойствах, в процессе пищеварения почти совершенно уничтожается.

Жиры, по сравнению с углеводами, бедны кислородом. По подсчету Л и б и х а, на одно и то же количество кислорода в жирах содержится почти в десять раз больше углерода, чем в углеводах.

Учитывая, что способность питательных веществ развивать теплоту при соединении с кислородом зависит от количества горючих элементов, находящихся в одинаковой навеске различных веществ, и что количество кислорода, необходимого для их горения, увеличивается в том же отношении, в каком и количество этих элементов, легко оценить достоинства различных питательных веществ относительно их теплопроизводительности (калорийности) или обеспечения процессов дыхания.

Из приблизительных расчетов Л и б и х а нашел, что при одинаковом потреблении кислорода в один и тот же отрезок времени для поддержания температуры тела на одном и том же уровне требуется одна весовая единица жира или $2\frac{2}{5}$ весовых единицы крахмала, $2\frac{1}{2}$ единицы тростникового сахара или $7\frac{7}{10}$ весовых единиц мышечных волокон. На основании этих расчетов он пришел к выводу, что жир является самым лучшим, а мышечные волокна худшим «дыхательным средством».

Для организма человека, по мнению Л и б и х а, пропорция пластических веществ в пище должна быть не меньше той, которую мы находим в женском молоке, т. е. по его расчетам, на четыре весовых части питательных веществ, не содержащих азота, должна быть одна часть пластических веществ.

Если бы «кровяная белковина», по его мнению происходящая из пластических составных частей пищи, могла бы в большей степени, чем это имеет место в действительности, способствовать осуществлению процессов дыхания, то она не могла бы быть использованной организмом для прямого назначения, т. е. на построение тканей. «Если бы белковина была способна разрушаться или изменяться в процессе кровообращения сама собой, то относительно небольшое количество ее, доставляемое каждый день кровяным сосудам органами пищеварения, чрезвычайно скоро исчезло бы, и малейшее повреждение этих органов могло бы прекратить жизнь».

Если бы горючие элементы пластических питательных веществ служили для образования теплоты, то всего их количества, поглощаемого животными при нормальном питании, хватило бы для поддержания процесса дыхания, по расчетам Л и б и х а, на 4—4 $\frac{1}{2}$ часа в сутки. И для того, чтобы существовать, животным нужно было бы псеждать ■ 5—6 раз больше пищи. В действительности этого нет, потому что кровь, кроме белковины, содержит вещества, «сродство которых к кислороду более выражено, чем сродство к кислороду белковины». Л и б и х а считал, что пока кровь достаточно богата этими безазотистыми, реагирующими с кислородом веществами, кислород не может производить никакого разрушительного действия на главную составную часть крови — белковину.

К числу этих сравнительно легко окисляющихся в организме веществ были отнесены крахмал, сахар (углеводы) ■ жиры. Так как

за счет поступления в организм этих веществ осуществляется процесс дыхания, Л и б и х назвал их средствами дыхания или дыхательными питательными веществами.

Ссылаясь на многочисленные опыты, в которых попытки воспитать животных на чистых пластических или дыхательных веществах или на смеси тех и других приводили организм к гибели, он пришел к выводу, что, кроме двух этих категорий питательных веществ, пища должна содержать еще третью категорию, а именно: «несгораемую составную часть или соли крови».

Он утверждал, что несгораемые составные части крови всех животных одинаковы по своей природе и свойствам. Как правило, кровь животных «содержит известное количество фосфорной кислоты, щелочей, щелочных земель, железа в окисленном состоянии и поваренной соли». «Все эти вещества, прежде чем сделались составными частями крови, были составными частями пищи, которую ел человек, или корма, которым питалось животное». Л и б и х считал, что без этих минеральных веществ никакой род пищи не может поддержать в организме процессов жизни.

Таким образом, Л и б и х в своем учении о питательных веществах подразделял эти вещества на три категории:

- I. Пластические питательные вещества.
- II. Дыхательные питательные вещества.
- III. Соли.

К первой категории им были отнесены вещества, содержащие азот и серу, идущие на построение «белковины крови», т. е. в современном понимании — белки; ко второй категории — жиры и углеводы, обеспечивающие в организме энергетические процессы; к третьей категории — минеральная часть диеты, необходимая для поддержания нормальной концентрации и нормального соотношения минеральных веществ в крови.

Основа системы, предложенной Л и б и х о м в сороковых годах прошлого столетия, сохранилась до настоящего времени без существенных изменений. Диета, состоящая из белков, жиров, углеводов и минеральных солей, до начала двадцатого столетия считалась обеспечивающей полностью все потребности животного организма, связанные с его жизнедеятельностью. Одной из крупных ошибок Л и б и х а (41) было допущение, что за счет белков осуществляется работа мышц. Наряду с этим следует также указать на неправильное полное отождествление им питательных достоинств белков животного и растительного происхождения. Для того, чтобы уяснить, насколько прогрессивны для того времени и высоко научны были основы учения Л и б и х а о питательных веществах, следует привести взгляды Б о м о н т а, изложенные за десять лет до опубликования работ Л и б и х а в книге «Физиология и опытное дело», изданной в 1832 г. (42). Б о м о н т собирал желудочный сок у лошади, которая имела открытую желудочную фистулу, возникшую в связи с огнестрельным ранением. Изучая переваривание пищевых продуктов в полученном желудочном соке и наблюдая через фистулу за переварива-

нием введенных в желудок различных продуктов, Б о м о н т пришел к выводу, что существует только один вид питательного вещества — «алимент», который присутствует во всех видах продуктов. Этот «алимент», как был убежден автор, под влиянием пищеварительных соков растворяется и всасывается в организм, удовлетворяя все потребности, связанные с его жизнедеятельностью.

2. РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ В ФИЗИОЛОГИИ

Введенная Л и б и х о м система классификации питательных веществ была принята в бурно развивавшейся во второй половине 19-го столетия физиологической химии. Эта система послужила фундаментом для создававшегося метаболического направления.

Л и б и х (41) применил элементарный химический анализ к белкам и вычислил содержащееся в них количество азота. Он пришел к заключению, что количество выделяемого азота с мочой может служить мерой белкового обмена в организме животных. Этот вывод был окончательно подтвержден экспериментами Фойта (43) на собаке. Из результатов его опыта стало ясно, что почти все количество азота, поглощаемого организмом с пищей, выделяется с мочой.

С тех пор это наблюдение было положено в основу исследования белкового обмена. По соотношению количеств поглощаемого и выделяемого азота открылась возможность судить о расходе белков в организме. Петтенкофер и Фойт (44) в 1866 году построили респирационный аппарат, позволивший им точно измерить количество потребляемого кислорода и выделяемых углекислоты, воды и тепла при различных условиях.

Они изучили характер обмена белков, жиров и углеводов, а также влияние физической работы, покоя и температуры на процессы сгорания этих веществ в организме. Они установили, что при голодании расходуются белки и жиры. Физическая работа повышает распад углеводов и жиров. При полном же покое, во время сна расход жиров почти прекращается.

Фойт (43, 44) показал, что представления Лавуазье и Либиха о роли кислорода в процессах сгорания, происходящих в организме, не точны. Интенсивность распада поступающих в организм горючих веществ определяется не количеством поглощаемого кислорода, а количеством введенной пищи. Отсюда, обмен веществ не зависит от дыхания, а, наоборот, дыхание регулируется процессами обмена веществ, создающими потребность в кислороде. Ясно, что количество поглощаемого кислорода и выделяющейся углекислоты не является постоянной величиной и меняется в зависимости от характера поступающих в организм питательных веществ. Отношение объемного количества выделенной углекислоты к поглощенному объемному количеству кислорода за определенный отрезок времени было принято за дыхательный коэффициент (RQ) (44).

Было найдено, что при окислении углеводов $RQ = 1$, при окислении жиров $RQ = 0,707$, при сгорании же белков $RQ = 0,781$.

Фойтом была опровергнута точка зрения Либиха, что мышечная работа связана с усиленным распадом белков.

В восьмидесятых годах прошлого столетия Рубнер (45, 46) ввел принцип энергетического учета обмена веществ. Рубнер, экспериментируя на собаках, а Этвотер (47, 48) — на людях, установили, что закон сохранения энергии, открытый Робертом Майером в 1841 г., приложим и к животному организму. Энергия, заключенная в пище, поглощенной животным, равна энергии, выделенной с калом, мочой и теплом, при условии равновесия азота и углерода в организме.

Таким образом было доказано, что вещества с большой потенциальной энергией превращаются в организме в вещества с малой потенциальной энергией. Освобождающаяся же энергия при этом превращении используется организмом в жизненных процессах. Рубнер (1902) (46) доказал, что углеводы и жиры, сгорая в калориметре, освобождают то же количество тепла, как и при распаде в организме. Исключение составляет белок, который не полностью окисляется в организме, и часть его потенциальной энергии при этом остается неиспользованной в выделяющейся мочеvine.

Было установлено, что окисление в организме 1 г белка дает 4,1 кал, 1 г углевода — 4,1 кал и 1 г жиров — 9,3 кал, и что питательные вещества могут при удовлетворении минимальной потребности в белках заменять друг друга в обеспечении энергетических потребностей организма. В зависимости от калорийности, расход жиров при этом будет значительно меньше, чем расход белков и углеводов. Рубнер вычислил, что 100 г белков или 100 г углеводов могут заменить 44,1 г жиров, освобождая при окислении 410 кал. В этом заключается закон изодинамии, трактующий о взаимной замещаемости одного питательного вещества другим в энергетическом балансе организма.

Были проведены многочисленные определения количества энергии, необходимой организму, находящемуся в покое, а также при работе. На основании полученных данных были подсчитаны потребности человека и животных в питательных веществах. При этом нормы для составления рациона создавались при учете двух условий: 1) пища должна содержать такое количество калорий, которое могло бы полностью обеспечить энергетический баланс организма; 2) пища должна содержать достаточное количество белка, потребное для пластических процессов, происходящих в организме.

Итог исследований, произведенных за вторую половину 19-го столетия, был подведен в книге известного американского исследователя Этвотера, опубликованной в 1895 г. (47) под названием «Химия и экономика кормления». В этой книге автор высказал мысль, что физиология располагает возможностью искусственно составлять полноценную диету для организма человека. Для этого необходимо знать потребность человека в притоке энергии во время покоя и при работе различного напряжения и химический состав, перевариваемость и потенциальную энергию пищевых продуктов, входящих в рацион.

Другими словами, по количеству углеводов и жиров и количеству белка в тех или иных продуктах вычислялся белковый минимум и калорийность рациона, и этих данных считалось вполне достаточно для того, чтобы оценить полноценность диеты. Качеству же белков и колебанию состава минеральных веществ, присутствующих в пище, в то время не придавалось серьезного значения.

3. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПИТАНИЯ ОЧИЩЕННЫМИ ПИТАТЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ. ГИПОТЕЗА ГОПКИНСА ОБ «ОРГАНИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСАХ» В ПИЩЕ

Сложившееся убеждение, что четыре категории питательных веществ — белки, жиры, углеводы и минеральные соли, присутствующие в диете в надлежащем количестве, могут удовлетворить все потребности организма и обеспечить ему нормальное развитие, долгое время не вызывало особых сомнений, несмотря на то, что в конце прошлого столетия проведенные эксперименты по кормлению животных очищенными питательными веществами дали результаты, не согласующиеся с преобладавшим мнением. К числу первых таких исследований, проведенных в достаточно строгих условиях, относятся эксперименты Лунина, опубликованные в 1881 г. (2). Изучая значение неорганических веществ в питании животных, он не мог успешно выкормить мышей на пище, составленной из очищенных казеина, молочного жира, молочного сахара, солей молока и воды. В то же время мыши, питавшиеся молоком, хорошо развивались. Лунин впервые пришел к выводу, что «в естественной пище — такой, как молоко, присутствуют в малых количествах, кроме известных основных пищевых ингредиентов (белков, жиров, углеводов, минеральных солей и воды), еще неизвестные вещества, необходимые для жизни».

В той же лаборатории под руководством Бунге работа с искусственно составленными пищевыми смесями продолжалась Сосиным, который в 1890 г. (3) опубликовал результаты своих экспериментов.

Мышам выдавалась пищевая смесь, составленная из 100 весовых частей кровяной сыворотки, 6 частей жира, 20 частей крахмала, 3 частей виноградного сахара, 2 частей клетчатки, с добавлением солевой смеси, содержащей углекислый калий, фосфорнокислый и углекислый кальций и хлористый магний. Железо вводилось в форме гемоглобина или в виде хлористого препарата.

На этой пище мыши выживали только до 27—82 дней. На естественной же пище животные нормально развивались и жили.

В 1905 г. Пекельхаринг (4) сообщил, что если мышей кормить хлебом, испеченным из рисовой муки с казеином, альбумином, топленым свиным салом и со смесью солей, встречающейся в естественной пище, и поить водой, то они первые дни эксперимента чувствуют себя хорошо, но вскоре худеют, теряют аппетит и через четыре недели погибают от истощения. Но если же вместо воды им давать

пить молоко, животные сохраняют свое здоровье. Это явление, по мнению автора, не может быть объяснено «содержащимися в молоке белками, лактоном и жиром, так как в небольшом количестве поглощаемого молока этих веществ крайне мало по сравнению с содержанием их в основном рационе». Автор пришел к заключению, что молоко содержит неизвестное вещество, которое в очень малых количествах оказывает исключительно важное влияние на процесс питания. Это вещество, по его мнению, содержится не только в молоке, но и в других продуктах животного и растительного происхождения.

Гопкинс опубликовал результаты экспериментов, проведенных в период с 1906 по 1912 год (5, 6). Полученные данные также послужили основанием к выводу о существовании добавочных веществ, содержащихся в естественных пищевых продуктах и необходимых для роста и жизнедеятельности животных.

Эксперименты были поставлены на молодых крысах весом от 35 до 50 г, т. е. в период наиболее интенсивного роста животных, когда обычно на полноценной пище их вес удваивается за 20 дней. Работа проводилась на двух вариантах диеты. В первый вариант входил белок, приготовленный из особо чистого казеина, во второй — был взят обычный коммерческий препарат казеина.

Состав искусственных пищевых смесей был следующий:

	I	II
Белок	22,0%	21,3%
Крахмал	42,0%	42,0%
Тростниковый сахар	21,0%	21,0%
Свиное топленое сало	12,4%	12,4%
Соли	2,6%	3,3%

Соли для этих искусственных пищевых смесей были получены в виде золы из естественных пищевых продуктов, на которых обычно содержались крысы в лабораторных условиях. Калорийность пищевых смесей была высокой и равнялась приблизительно 5 кал в 1 г сухой смеси. Казеин и крахмал были предварительно хорошо проэкстрагированы спиртом.

В первый опыт Гопкинс (6) взял 12 молодых крыс. Шесть из них стали получать только очищенную пищевую смесь, другие же шесть получали ту же диету с добавлением 2 см³ молока на крысу в день. Молоко составляло от 3,5 до 2,5% от общего количества поедаемой животными пищи.

Животные, питавшиеся очищенной пищевой смесью без добавления молока, медленно росли до 13-го дня опыта, после чего их рост прекратился, и началось быстрое падение веса тела. К концу четвертой недели из 6 животных 5 погибли. В группе же крыс, получавших по 2 см³ молока, наблюдался нормальный рост, и все животные сохраняли хорошее состояние до конца опыта.

Во второй эксперимент было взято 16 крыс. Пищевая смесь была хорошо проэкстрагирована спиртом. 8 крыс получали только основной рацион, другие 8 питались той же пищевой смесью с добавлением 3 см³ молока в день на крысу. На 18-й день опыта добавление молока

в корм второй группы животных было прекращено. Крысы же первой группы стали получать по 3 см^3 молока. Крысы, получавшие молоко с начала эксперимента, росли нормально, в то время как контрольные животные прекратили свой замедленный рост к 13-му дню опыта, после чего начали быстро понижать свой вес. После прекращения выдачи молока крысам подопытной группы у них через 5 дней почти полностью приостановился рост и приблизительно к 40 дням опыта началось заметное снижение веса тела. Крысы же первой группы, начавшие получать молоко с 18-го дня эксперимента, быстро восстановили нормальный рост.

То же явление наблюдалось и в третьем эксперименте, в котором крысам выдавалось по 2 см^3 молока в день.

В четвертом эксперименте 4 крысы из 12 получали только основной рацион. 8 крыс, кроме основного рациона, получали по 1 см^3 молока в день в продолжение первых 10 дней опыта. Это количество молока составляло только 1,5% от всей поедаемой крысами пищи и проявляло незначительное действие на рост животных. С 10-го дня опыта количество выдаваемого молока было увеличено. 4 крысы стали получать по 2 см^3 , другие 4 крысы — по 3 см^3 в день. Рост крыс в двух этих группах, в отличие от контрольных, восстановился и протекал нормально. Разница в весе крыс, получавших 2 см^3 и 3 см^3 молока, была крайне незначительной.

Сохранение роста животных наблюдалось и в том случае, когда к основному рациону добавлялся сок из овощей. Для этого эксперимента были взяты крысы с весом тела в среднем несколько выше 100 г. Основной рацион не был проэкстрагирован спиртом. Опыт продолжался 9 недель. 4 крысы получали только основной рацион, 4 крысы, кроме основного рациона, ежедневно получали по 5 см^3 молока и 4 других животных получали вместо молока по 0,1 г экстракта, приготовленного из сока кормовой свеклы.

Так как основной рацион не был подвергнут экстракции алкоголем, контрольная группа крыс продолжала расти, хотя рост ее был замедлен. До конца опыта у крыс этой группы был здоровый вид.

В группе, получавшей, кроме основного рациона, еще молоко, наблюдался очень хороший рост. На 25-й день опыта животные, не получавшие молока, прибавили в весе на 10%, получавшие молоко — на 40%. К концу опыта увеличение веса соответственно было на 44% и 93%. В группе крыс, получавших по 0,1 г экстракта из сока свеклы, среднее увеличение веса тела занимало промежуточное положение между группой, получавшей молоко, и группой, находившейся только на основном рационе.

Чем же объясняется положительное действие молока на рост животных, помещенных на пищевую смесь, приготовленную из очищенных белков, жиров и углеводов и обогащенную минеральными солями? Г о п к и н с предположил, что, может быть, молоко положительным образом влияет на абсорбцию питательных веществ в кишечнике. Определив калорийность поглощаемой крысами пищи в подопытных и контрольных группах и установив калорийность выделяемого этими

Задержка роста в
быть объяснена пите
мой пищи на 100 г ж
было какой-либо су
лучавшими и не по

Эксперимен- та	Количество крыс
IV	
V	12
VI	16
VII	18
	8

В связи с эти
бавление незначи
ному из хорошо
рост и здоровые ж
питательных вещ
оно обостряет ап
поедаемого корма
необходимые для
в искусственной д
органические ко
танцизм. Они п
ствие, будучи до
количестве, в св
категории ката

животными faeces, Г о п к и н с подсчитал процент всасывания питательных веществ в той и другой группах и пришел к выводу, что нет никакой разницы в усвоении питательных веществ между крысами, получавшими молоко и не получавшими его (см. таблицу).

Коэффициент усвоения (по Гопкинсу) (6)

№ эксперимен-та	Период	Количество калорий в пище		Количество калорий в faeces		Процент всасывания	
		крысы, не получавшие молока	крысы, получавшие молоко	крысы, не получавшие молока	крысы, получавшие молоко	крысы, не получавшие молока	крысы, получавшие молоко
I	С 9 по 15 день	959,0	1512	83,2	125,9	91,3	91,6
III	С 11 по 17 день	1042,2	1144,7	96,0	110,7	90,8	90,3
IV	С 7 по 13 день	1231	1298	100,9	93,8	91,8	92,8
			1262		109,0		91,4

Задержка роста в группах крыс, не получавших молока, не могла быть объяснена потерей аппетита. Подсчет калорийности поглощаемой пищи на 100 г живого веса показал, что и в этом отношении не было какой-либо существенной разницы между группами крыс, получавшими и не получавшими молока (см. таблицу).

(По Гопкинсу) (6)

№ эксперимен-та	Количество крыс	Период в днях	Среднее дневное потребление в калориях на 100 г живого веса	
			у крыс, не получавших молока	у крыс, получавших молоко
IV	12	27	49,1	51,5
V	16	21	48,7	49,7
VI	18	24	48,4	50,7
VII	8	21	48,6	47,7

В связи с этим Г о п к и н с вынужден был допустить, что добавление незначительного количества молока к корму, составленному из хорошо очищенных компонентов, сохраняет нормальный рост и здоровье животным не потому, что молоко повышает усвоение питательных веществ в пищеварительном тракте, и не потому, что оно обостряет аппетит у животных, повышая тем самым количество поедаемого корма, а в связи с тем, что в молоке присутствуют какие-то необходимые для нормального питания вещества, отсутствующие в искусственной диете. Эти вещества, или, как их назвал Г о п к и н с, «органические комплексы», не могут синтезироваться животным организмом. Они проявляют свое стимулирующее рост животных действие, будучи добавленными к искусственной пище в крайне малом количестве, в связи с чем Г о п к и н с был склонен отнести их к категории катализаторов.

4. ГИПОТЕЗЫ ОСБОРНА И МЕНДЕЛЯ, МАККОЛЛЕМА И ДЭВИСА О ДОБАВОЧНЫХ ПИЩЕВЫХ ФАКТОРАХ

Впервые в строгих экспериментальных условиях изучение питательной полноценности белков различного происхождения было начато Осборном и Менделем в 1909 году (7,8). В публикации, посвященной этим первым экспериментам, была описана искусственная пищевая смесь, составленная из хорошо очищенных продуктов: 18% казеина, 15% тростникового сахара, 29,5% крахмала, 30% жира, 5% агара и 2,5% солевой смеси, предложенной Рёменом и состоявшей из 10 г фосфорнокислого кальция, 40 г кислого фосфорнокислого калия, 20 г хлористого натрия, 15 г лимоннокислого натрия, 8 г лимоннокислой магнезии и 8 г молочнокислого кальция.

Авторы предполагали замещать в этой диете казеин на другие белки и по темпу роста и развитию животных судить о питательной ценности различных белков животного и растительного происхождения. В самом начале работы оказалось, что крысы не могут долго жить и нормально развиваться даже в тех случаях, когда казеин в этой искусственной диете не был замещен на другой белок. Ставя неудачу опыта в зависимость от предполагаемой неполноценности солевой смеси, авторы заменили смесь Рёмена на солевую смесь Макколлема, но никакого положительного эффекта от этого мероприятия получить они не могли. Объяснить гибель животных отсутствием аппетита также было нельзя, так как количество поедаемой пищи было вполне достаточным и оставалось одним и тем же от начала до конца опыта. Учитывая, что добавление натурального молока к рациону позволяло успешно воспитывать подопытных животных, Осборн и Мендель были склонны считать, что в молоке содержатся помимо казеина какие-то другие необходимые для питания вещества; они сосредоточили свое внимание на минеральной части молока, предполагая, что причина неудач в опыте обусловлена несовершенством солевой части диеты. В связи с этим Осборн и Мендель решили приготовить «свободное от белка молоко» и добавлять его к искусственной пище вместо солевой смеси.

Они осадили казеин в снятом молоке соляной кислотой, отфильтровали несвернувшуюся часть и точно нейтрализовали ее слабым раствором едкого натра. После нагревания до кипения и повторной фильтрации полученная жидкость выпаривалась при температуре 70°C. Сухой остаток представлял собой «свободное от белка молоко». В этом безбелковом молоке содержался весь молочный сахар, все соли и небольшое количество азотистых веществ. Этот препарат был включен в искусственную диету в количестве 28%, содержащую 23—24% крахмала, 0,5% агара, 25—30% жира и 18% белка, взятого для испытания.

В тех случаях, когда белок включался в эту диету в виде казеина или овоальбумина, оовителина, лактоальбумина и эдестина, развитие и рост молодых крыс были близки к норме. При замещении бел-

ковой части диеты зеином, глиадином, хордеином, протеинами бобовых (кроме белков из сои) животные прекращали свой рост.

Таким образом, Осборн и Мендель доказали, что белки различного происхождения неодинаково полноценны для питания организма, и что ряд животных белков, в отличие от многих растительных белков, в основном удовлетворяет потребности организма.

Однако полученные Осборном и Менделем результаты могли вызвать сомнение, так как «свободное от белков молоко» было не полностью очищено от содержащих азот веществ (в нем имелось до 2,22% белка), которые, возможно, до известной степени и дополняют испытываемые белки, давая таким образом неточные результаты в экспериментах.

Это обстоятельство вынудило Осборна и Менделя перейти к употреблению в своих опытах «искусственного свободного от белков молока», приготовленного из химически чистых веществ. Состав этого препарата следующий.

Состав „искусственного свободного от белков молока“
(по Осборну и Менделю)

Вещества	Вес в граммах	Вещества	Вес в граммах
CaCO_3	13,48	Лимонная кислота + H_2O .	11,11
MgCO_3	2,42	Fe — лимоннокислое + H_2O .	0,634
Na_2CO_3	3,42	KJ	0,0020
K_2CO_3	14,13	MnSO_4	0,0079
H_3PO_4	10,32	NaF	0,0062
HCl	5,37	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2$	0,0024
H_2SO_4	0,92	Лактоза	246,0

Замена в искусственной пище натурального безбелкового молока на искусственное безбелковое молоко привела к результатам, о которых авторы сообщили: «Со смесями, содержащими искусственное безбелковое молоко, мы при известных условиях получали очень значительный рост, который, однако, в большинстве случаев прекращался скорее, нежели рост при натуральном безбелковом молоке» (9).

Сравнение влияния искусственного и натурального безбелкового молока на рост и развитие животных привело Осборна и Менделя к выводу, что более продолжительный рост крыс на пище с натуральным безбелковым молоком обусловлен не тем, что в нем, в отличие от искусственного безбелкового молока, содержится около 2,22% азотистых веществ (т. е. количество белков, не имеющее практического значения в питании подопытных животных), а благодаря тому, что в натуральном продукте, помимо известных питательных веществ, в виде примеси имеются какие-то особые, стимулирующие рост вещества — «гипотетические органические гормоны».

В 1913 году Осборн и Мендель (10) окончательно убедились в существовании этой новой категории веществ. Решающие опыты были проведены путем замены свиного топленого сала, входящего в искусственную диету, на сливочное масло. Последнее восстанавливало прекратившийся рост у подопытных животных, получавших искусственную пищу, независимо от того, содержала ли эта пища натуральное или искусственное безбелковое молоко. Благоприятное влияние на рост подопытных животных было найдено при добавлении к пище рыбьего жира и жира из желтка яйца. Оливковое же и миндальное масла не оказывали никакого положительного действия (11).

Расплавляя при 45° сливочное масло и подвергая его центрифугированию, авторы получили чистую жировую фракцию, свободную от азота, фосфора и минеральных веществ и не имеющую в своем составе частей, растворимых в воде. Искусственная пища, содержащая 18% этой жировой фракции, при наличии 18% казеина, 26% крахмала, 28% безбелкового молока и 10% свиного топленого сала, полностью обеспечивала рост у молодых крыс (10).

Подобного же характера результаты в 1913 году были получены Макколлемом и Дэвис (12). Указанные исследователи пытались воспитывать молодых крыс на обезжиренной пищевой смеси, состоявшей из 18 г казеина, 59 г декстрина, 15 г лактозы и 6 г солевой смеси. Животные, несмотря на достаточное количество поедаемой пищи, не росли. Добавление свиного топленого сала по 1 г через день на каждое животное не дало никакого положительного результата. Замена же свиного сала на то же количество жира, полученного из желтка куриного яйца, приводила к восстановлению роста. На основании этих результатов Макколлем и Дэвис, подобно Осборну и Менделю, пришли к выводу, что в яйце содержатся «добавочные» вещества, необходимые для роста животных.

Из вышеизложенного видно, что к 1913—1914 гг. работами Пекельхаринга, Гопкинса, Осборна и Менделя, Макколлема и Дэвис было подвергнуто ревизии представление, сложившееся в конце 19-го столетия, о том, что для нормальной жизнедеятельности животного организма достаточна пища, которая удовлетворяла бы только в трех отношениях: по запасу потенциальной энергии, могущему быть усвоенным в пищеварительном тракте, по количеству белка, необходимого для пластических потребностей организма, и по составу минеральных веществ.

Исследования же перечисленных выше авторов подтверждали принцип, высказанный в 1906 году Гопкинсом, «что нет животного, которое могло бы жить на пищевой смеси, состоящей из чистых белков, жиров, углеводов и минеральных веществ. Существование животного организма может быть обеспечено только растительными тканями или тканями других животных, которые содержат бесчисленные количества веществ, отличных от протеинов, углеводов и жиров» (5).

5. ИЗУЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ БЕРИ-БЕРИ В КОНЦЕ 19-ГО И НАЧАЛЕ 20-ГО ВЕКА

(Работы Э й к м а н а)

По данным, собранным Ф у н к о м (13), Восточная Азия с восточно-азиатской группой островов, вместе с Полинезией в 19-м столетии являлась основным очагом тяжелого эпидемического заболевания, носящего название бери-бери. Второй по величине очаг находился в Бразилии и Филиппинах.

В Японии эта болезнь была известна более тысячи лет. По статистическим данным, относящимся к прошлому столетию, число заболеваний бери-бери в Японии достигало до 50 000 случаев ежегодно. На Малайском полуострове в 1911 г. наблюдалось 5540 случаев заболевания, из которых 695 были со смертельным исходом.

Процент смертности сильно варьирует. По материалам Ф у н к а, эпидемии на Суматре, Яве, Маниле характеризовались весьма высокой смертностью, достигавшей до 60—70% и выше. В то же время при эпидемии, поразившей голландские войсковые части в Инсулинде, смертность равнялась 2—6%.

Многочисленные попытки изучить этиологию этого заболевания не давали никакого положительного результата до конца 19-го столетия. Основоположник тропической медицины М е н с о н, разгадавший природу многих тропических болезней, полагал, что бери-бери вызывается паразитом, передатчиком которого от человека к человеку является какое-то насекомое.

Эта точка зрения разделялась многими исследователями, но никаких надежных доказательств в ее пользу получено не было. Первые успехи в борьбе с бери-бери были достигнуты в Японии, где эта болезнь, известная под названием как-кэ, была широко распространена во флоте. С 1878 по 1883 г. среднее число заболевших среди моряков было равно 323,5 на 1000 человек в год.

Адмирал Т а к а к и (14), пытаясь найти причины этого заболевания, сравнил условия жизни японских моряков на военных судах с условиями жизни матросов английского военного флота, где эта болезнь не имела места, и отметил, что паек англичан содержал больше белка по сравнению с рационом японцев. Предположив, что бери-бери возникает на почве недостатка белка, он решил проверить правильность этой точки зрения. Военно-учебное судно было отправлено в девятимесячное плавание. Диета для команды содержала 91 г белка на человека в сутки. В продолжение плавания из 276 человек команды 169 заболели бери-бери. Офицерский состав, питавшийся лучше матросов, не дал ни одного случая заболевания.

Такое же судно было вновь послано в девятимесячное плавание. В рационе матросов содержание белков было увеличено до 155 г в сутки на человека. До конца плавания из 276 матросов заболели бери-бери только 14 человек. Этот результат окончательно убедил Т а к а к и, что причина заболевания бери-бери лежит в условиях питания и, повидимому, находится в связи с недостатком белков.

На основе предложений, сделанных Такаки, в японском флоте был введен улучшенный паек, содержащий большое количество мяса и овощей. Одним из важных мероприятий была частичная замена очищенного риса ячменем. Перечисленные мероприятия привели к ликвидации эпидемий бери-бери во флоте и значительному оздоровлению личного состава военных кораблей.

Сделанный Такаки вывод, что решающую роль в ликвидации бери-бери сыграло увеличение количества белков в дневном рационе моряков, был неправилен. В рационе норвежских моряков также были произведены значительные перемены в 1894 г. Вместо ржаного хлеба, гороха, солонины и свинины, моряки стали получать белый хлеб, горох, мясные и рыбные консервы и изредка свиную солонину и сушеную рыбу. Количество белка в этом новом составе рациона, по сравнению с предыдущим, было повышено, но это не помешало проявлению эпидемии бери-бери.

В июне месяце 1897 года Эйкман (15,16) опубликовал сообщение о заболевании кур, напоминающем человеческую бери-бери. Впервые эта болезнь проявилась спонтанно в небольшой колонии кур при лаборатории автора в Патологическом институте в Батавии.

Произведенное микроскопическое изучение позволило установить наличие полиневрита. Автор нашел дегенеративные и атрофические изменения не только в периферических нервах, но и в некоторых участках спинного мозга, преимущественно в ганглиозных клетках передних рогов.

Предположение об инфекционной природе заболевания не оправдалось, так как опыты, поставленные по заражению здоровых птиц материалом, полученным от больных или погибших животных, не дали никакого положительного результата. Попытка выделить специфического микроба, вызывающего заболевание, также не увенчалась успехом. Наконец, было установлено, что болезнь является следствием питания шелушеным рисом. Помещая птиц на очищенный вареный рис, Эйкман вызывал у них через 3—4 недели полиневрит. Куры контрольные, питавшиеся сырым нешелушеным рисом, сохраняли полностью свое здоровье.

Эйкман нашел, что прибавление к рисовому рациону перикарпа или отрубей риса предохраняет птиц от полиневрита. Водная вытяжка из отрубей обладала целительными свойствами. Активное вещество, находившееся в этом экстракте, было способно диализироваться и не осаждалось алкоголем.

Пытаясь объяснить этиологию заболевания, Эйкман высказал гипотезу об интоксикации организма, питающегося очищенным рисом. Он предполагал, что в рисовом зерне содержится яд, действующий на нервную систему. В оболочках же риса сосредоточено вещество, являющееся противоядием. Допустить, что интоксикация организма возникает в связи с питанием очищенным рисом на почве искажения химических процессов обмена веществ, Эйкман не мог, так как его экспериментальные попытки вызвать заболевание

у кур заменой риса другими очищенными крахмалистыми продуктами (например, картофельным крахмалом) были безуспешны.

Изучение заболевания кур, по своим симптомам напоминающего человеческую бери-бери, дало повод к предположению, что и у человека эта болезнь возникает на почве питания шелушенным рисом. По предположению Э й к м а н а, инспектор гражданского медицинского ведомства острова Ява Ф о р д е р м а н во время своей инспекционной поездки по тюрьмам острова Ява и соседнего небольшого острова Мадуро собрал значительный статистический материал, свидетельствующий о связи заболевания бери-бери с характером питания заключенных (16).

Ф о р д е р м а н обследовал тюрьмы с мая по сентябрь месяц 1896 г. Число заключенных, заболевших бери-бери, учитывалось за срок времени с 1 января 1895 г. по день посещения тюрьмы. По характеру питания заключенных можно было выделить три категории тюрем. К первой категории были отнесены тюрьмы, в которых заключенных кормили полуочищенным рисом; ко второй — тюрьмы, в которых основной пищей являлся рис полуочищенный в смеси с очищенным рисом; к третьей — все тюрьмы, в которых питание заключенных осуществлялось в основном очищенным рисом.

Зерно риса полуочищенного сохраняло всю или по крайней мере 75% серебристой оболочки. Зерно же очищенного риса полностью или более чем на 75% было освобождено от этой оболочки.

Эпидемии бери-бери имели место:

1. Питание заключенных полуочищенным рисом — в 1 тюрьме из 37 (2,7%)
2. Питание заключенных смесью полуочищенного и очищенного риса — в 6 тюрьмах из 13 (46,1%)
3. Питание заключенных очищенным рисом — в 36 тюрьмах из 51 (70,6%)

Смертность в первой группе, в которой только единственная тюрьма имела случаи заболевания бери-бери, достигала 0,16% от числа больных.

Смертность во второй группе тюрем была в пределах 1% от числа больных.

В третьей же группе в $\frac{2}{3}$ тюрем смертность была не менее 1% и нередко превышала 10%. В одной из тюрем процент смертности был равен 37.

В обследованных тюрьмах находилось 279 623 заключенных. В тюрьмах 1-й категории бери-бери поражала 1 из 1000 заключенных, 2-й категории — 1 из 416 заключенных и 3-й категории — 1 из 39 заключенных.

В одной из тюрем в Голонг-Агунг заключенные получали в пищу очищенный рис. Процент заболевания бери-бери достигал 5,8. С 1 июля 1895 г. стал выдаваться полуочищенный рис, и с этого времени число заболеваний снизилось до нуля. Кроме перемены рациона, все остальные условия существования заключенных в тюрьме оставались прежними. Следовательно, только замена очищенного на

плохо очищенный от оболочек рис привела к полному избавлению от бери-бери (16).

Эйкман, опубликовавший эти сведения, считал, что в оболочках рисового зерна содержится предохраняющее от болезни начало. Позже, в 1906 г. он (17) сообщил, что находящееся в оболочках рисового зерна вещество, излечивающее «пищевой полиневрит», отличается по своей природе от протеинов, жиров и солей. Несмотря на то, что этот фактор не относится к известным необходимым для жизни питательным веществам, автор считал, что он все же необходим для нормального питания.

6. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДАННЫХ ЭЙКМАНА. РАБОТЫ ФУНКА И ГИПОТЕЗА О СУЩЕСТВОВАНИИ НОВОЙ КАТЕГОРИИ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ — «ВИТАМИНОВ»

После отъезда Эйкмана в Голландию (1898 г.) работу по изучению этиологии бери-бери продолжал Гринс. В первом исследовании, опубликованном в 1901 г., он подтвердил данные Эйкмана и установил, что вызванный рисовым питанием у кур полиневрит может быть излечен не только добавлением в пищу отрубей риса, но и скармливанием бобов *Phaseolus radiatus* (18).

Работая с теми же бобами, Гульшов-Поль (19) в 1902 г. сообщил, что они являются хорошим не только лечебным, но и профилактическим средством.

Опыты были поставлены в Бьютензорге (остров Ява) на 300 душевнобольных, находившихся в приюте. В течение 9 месяцев им выдавался рацион, состоящий из очищенного риса. В диету 78 человек ежедневно добавлялось 150 г бобов в вареном виде. 222 человека питались очищенным рисом без добавления бобов.

В группе, получавшей в пищу, кроме риса, еще бобы, не было ни одного случая заболевания полиневритом, в то время как из второй группы, не получавшей бобов, заболело полиневритом 68 человек. В диету больных были включены бобы, и это мероприятие избавило их от полиневрита.

Гульшов-Поль (19) приготовил отвар из бобов, при помощи которого ему удалось излечить 18 человек больных бери-бери. Путем применения уксуснокислого свинца активное вещество, находящееся в экстракте из бобов, было осаждено и получено из осадка в более или менее концентрированном виде. Этот препарат с успехом был применен к лечению четырех пациентов, больных полиневритом. В экспериментах на курах новый препарат также показал свою активность при профилактическом и лечебном применении.

Перечисленные эксперименты полностью подтвердили данные Эйкмана и показали, что предохраняющее от полиневрита вещество содержится не только в оболочках зерен риса, но и в других продуктах.

Работа в том же направлении продолжалась рядом исследователей (20, 21), которые подтвердили, уточнили и развили основные поло

жения, высказанные Э й к м а н о м. В 1911 г. было опубликовано сообщение К а з и м и р а Ф у н к а (22), работавшего в биохимическом отделении Листеровского института в Лондоне. Ф у н к поставил перед собой задачу выделить активное начало из отрубей риса в чистом виде и изучить его химическую природу. Ему удалось получить препарат в виде бесцветных кристаллических иголок с точкой плавления в 233° , который, будучи введен больному полиневритом голубю в количестве около 0,02 г, давал быстрое излечение. Предварительный элементарный анализ показал, что в выделенном веществе содержится 55,63% С, 5,29% Н и 7,68% N. В одном из последующих сообщений Ф у н к (23) предложил этому веществу название — в и т а м и н (жизненный амин) в связи с тем, что оно представляло собой азотистое тело, крайне малые количества которого необходимы для нормального питания (и сохранения жизни) человека, птиц и некоторых других животных.

В 1912 г. Ф у н к (24) получил активные препараты витамина, предупреждающего развитие бери-бери, из дрожжей, рисовых отрубей, молока, мозга быка и сока лимона. Из всех этих источников полученные препараты по своим физико-химическим показателям были тождественны и излечивали голубей от полиневрита в дозах 0,02—0,04 г.

Исходя из результатов, полученных в экспериментах с антиневритическим витамином, Ф у н к допустил, что это не единственный существующий в природе витамин, и что ряд заболеваний человека и животных, с неясной этиологией, может быть отнесен к категории патологических явлений, вызываемых в организме недостатком в пище веществ, сходных по своему физиологическому значению с антиневритическим витамином. В пользу этой точки зрения свидетельствовали некоторые факты. Например, Х о л ь с т и Ф р ö л и х из Христиании в 1912 г. опубликовали результаты работы по изучению экспериментальной цынги у морских свинок и доказали, что цынга, подобно бери-бери, возникает в тех случаях, когда пища лишена какого-то пищевого фактора, находящегося в незначительном количестве в некоторых свежих пищевых продуктах и легко разрушающегося при нагревании.

Кроме экспериментальных данных, указывающих на то, что на очищенной диете невозможно выкормить и сохранить здоровье животным, из медицинской практики к тому времени было уже хорошо известно, что перемена диеты оказывает исключительное по своему эффекту действие не только при бери-бери, но и при цынге, пеллагре и некоторых других заболеваниях.

Ф у н к ввел для подобного рода заболеваний новый термин: а в и т а м и н о з ы, которые возникают на почве недостатка в пище витаминов.

В 1914 г. Ф у н к (13) впервые широко обобщил собранные факты в этой области, основав таким образом новое учение о витаминах. Отнеся к категории авитаминозов, кроме бери-бери, еще цыngu и пеллагру, рахит и некоторые другие болезни, он писал: «Для физио-

логии служит совершенно новым фактом то обстоятельство, что при отсутствии в пище некоторых веществ может наступить заболевание, протекающее с определенными симптомами, и даже наступает смерть, хотя бы в элементах пищи не наблюдалось недостатка ни в смысле числа калорий, ни в смысле содержания азота и солей. Витамины были обнаружены как раз в то время, когда мы были твердо уверены, что нам известны все составные элементы нашего питания. Многие, считавшиеся незыблемо установленными, факты теперь подлежат основательному пересмотру. Витамины находятся в нашей пище в весьма малых количествах и, тем не менее, они самым поразительным образом доминируют над всей картиной обмена. Судя по всему, далеко недостаточно для проведения какого-либо опыта по обмену избрать известного рода пищу, которая казалась бы полноценной по количеству белков, жиров, углеводов и солей. Животное, несмотря на это, может терять в весе и, наконец, погибнуть»...

«Таким образом, к известному перечню элементов пищи — белкам, жирам, углеводам, пуринам, липоидам и минеральным солям нужно прибавить новую группу, а именно — **в и т а м и н ы**».

Этот вывод **Ф у н к а** по существу повторяет заключение **Г о п к и н с а** о невозможности выкормить животное на пище, составленной из химически чистых белков, жиров, углеводов и минеральных солей. Это положение подтверждалось не только экспериментальными данными **Г о п к и н с а** и **О с б о р н а** и **М е н д е л я**, опубликованными к тому времени, но, как видно из вышеизложенного материала, и фактами, собранными в клинике **Э й к м а н о м** и его последователями по изучению этиологии бери-бери.

Однако новые идеи, требовавшие ревизии общепринятых и устоявшихся взглядов на физиологию питания, были встречены с недоверием со стороны ряда специалистов, не желавших отойти от старых представлений в этой области.

7. К ИСТОРИИ КРИТИКИ ОСНОВ УЧЕНИЯ О ВИТАМИНАХ

Основное направление критики учения о витаминах характерным образом представлено в небольшой монографии **Р ё м а н а**, опубликованной в Берлине в 1916 году (25).

Немецкий физиолог **Р ё м а н**, исходя из схемы, что для нормальной жизнедеятельности животного организма требуется пища, состоящая только из белков, жиров, углеводов и солей, искал причину неудач опытов с искусственными пищевыми смесями в том, что при обработке белковых компонентов, ведущей к их очистке от примесей, происходит денатурация белка, делающая полноценный белок неполноценным.

Используя данные Осборна и Менделя о питательной неполноценности ряда белков растительного происхождения, в связи с недостатком в них определенных атомных групп, Рёман предполагал, что применяемые методы обработки при очистке полноценных белков, например, казеина, ведут к потере некоторых атомных групп, без которых не могут быть удовлетворены потребности организма. Он предложил обозначать «неполноценными» те белковые вещества, относительно которых известно, что при гидролизе они не дают или дают в недостаточном количестве все те продукты расщепления, которые образуются при расщеплении белковых веществ, вполне пригодных для питания животных. Кроме того, он предложил называть «дополнительными веществами» те вещества, которые, будучи добавлены к пище, делают белковые вещества этой последней в отношении их пищевого значения равнозначными полноценным белкам.

Анализируя выводы Функа о содержании в отрубях риса особых веществ — витаминов, предохраняющих от заболевания полиневритом, Рёман не нашел возможным согласиться с этими выводами и предложил другое объяснение собранным фактам. По его мнению, эндосперм рисового зерна, подобно эндосперму других злаков, содержит «неполноценные» белковые вещества. В отрубях же риса содержатся соответственные «дополнительные вещества», при включении в диету которых неполноценные белки риса становятся полноценными (благодаря поступлению в организм с отрубями одной или нескольких атомных групп, недостающих белковым веществам эндосперма).

Нахождение антиневритического агента в молоке, бычьем мозге и других продуктах, по мнению Рёмана, не является доказательством в пользу того, что в тех или иных пищевых источниках содержатся новые, до сего времени неизвестные вещества. Скорее всего, это уже известные соединения, которые ранее были находимы в продуктах расщепления белков.

Скармливание мяса и яиц предотвращает развитие бери-бери на очищенной рисовой диете. Это, по мнению Рёмана, объясняется действием полноценных белков, делающих рисовую пищу удовлетворяющей потребность организма. Исчезновение этого действия при длительном нагревании на 20—30° выше точки кипения объясняется, с точки зрения автора, не тем, что разрушаются гипотетические витамины, ибо ферментоподобные вещества разрушаются уже при температуре кипячения, что не имеет места в данном случае. При нагревании же до 120—130°C белок также претерпевает существенные изменения в своей молекуле. Это видно из того, что растворимый в воде белок куриного яйца при нагревании в сухом виде делается нерастворимым в воде. Вследствие подобных изменений, по мнению Рёмана, не могут образоваться из таких белков при ферментативном расщеплении в пищеварительном канале все продукты расщепления, необходимые для обмена веществ. Отсюда, такие заболевания, как цынга, бери-бери, пеллагра и рахит, отнесенные Фун-

к о м к категории авитаминозов, с точки зрения Р ё м а н а, являются следствием питания неполноценными белками. Перемена диеты, приносящая «дополнительные вещества», делающие белки полноценными, является средством против указанных болезней.

Отрицая полностью гипотезу о существовании витаминов, Р ё м а н пытался экспериментально доказать, что возможно сохранить здоровье животных на очищенной пище, содержащей полноценные белки. Ему действительно удалось воспитать и содержать животных долгое время на искусственных пищевых смесях, но его выводы не имеют никакого значения, так как варианты искусственных диет, которыми Р ё м а н пользовался, в действительности содержали продукты, являющиеся естественными носителями витаминов, о чем автор не знал.

Критика, данная Р ё м а н о м, потеряла значение как только была разрушена экспериментальная база, на которой строились суждения автора. Развитие же знаний в этой области окончательно и непоколебимо привело к доказательствам существования многочисленной группы витаминов, являющихся новой категорией питательных веществ.

8. СОЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О ВИТАМИНАХ

Идея Ф у н к а, послужившая основой к зарождению и мощному развитию новой области науки — учения о витаминах, была вызвана к жизни не только экспериментальными доказательствами в пользу существования добавочных факторов питания, но и накопившимся в течение ряда поколений большим материалом в медицине в связи с изучением болезней, возникающих на почве недостаточного питания. В продолжение многих десятков лет эпидемии болезней пищевой недостаточности поражали как население далеких колоний, так и население крупных промышленных центров Европы и Америки.

В голландских колониях эпидемии бери-бери, поражавшие в прошлом веке не только заключенных в тюрьмах, но и туземное население, являлись следствием так называемой «системы культуры», введенной в 1832 г. на острове Яве генерал-губернатором Ван-ден-Бошем.

На основе этой системы туземные земледельцы находились в роли временных пользователей земельными участками с обязательной барщиной на государственных плантациях. Культура сахарного тростника, как и многих других сельскохозяйственных растений, была объявлена правительственной монополией. Собираемый туземным населением урожай должен был продаваться голландским правительственным или определенным частным организациям. Туземцы получали вознаграждение за свой труд, которое не могло обеспечить их элементарные потребности. Спустя сорок лет, эта «система культуры» была несколько смягчена, но материальное положение туземного населения осталось почти без изменения. Наиболее дешевым

■ доступным продуктом питания являлся рис, который и служил основной пищей туземцев. Тем же рисом администрация тюрем кормила заключенных. Постройка и пуск голландцами в эксплуатацию усовершенствованных паровых мельниц вытеснили из употребления грубо обработанный рис, который был заменен очищенным от оболочек рисом, что и явилось непосредственной предпосылкой к массовому проявлению авитаминоза.

Заинтересованность предпринимателей в выпуске в продажу очищенного риса была велика, так как белый рис машинной обработки ценился значительно выше риса, обработанного кустарным способом. Кроме того, рисовые отруби являлись весьма ценным кормом для скота и имели высокую рыночную стоимость (13).

В промышленных центрах Европы в прошлом веке плохая материальная обеспеченность трудового населения являлась причиной постоянных эпидемий, вызываемых качественно неполноценным питанием.

Англия является классическим историческим примером развития пролетариата, дающим большой материал для анализа вопроса о причинах появления болезней пищевой недостаточности (26, 27).

Страна, обладавшая примитивной промышленностью, большим населением, занимавшимся сельским хозяйством, в течение нескольких десятков лет преобразовалась в страну с гигантскими новыми городами, промышленными центрами, сконцентрировавшими в себе миллионные массы неимущего населения.

Возникла проблема снабжения продуктами питания перенаселенных промышленных центров. Эта проблема разрешалась инициативой частных предпринимателей, целью которых являлось не удовлетворение потребностей населения в доброкачественных и питательных продуктах, а получение максимальных доходов от своих предприятий. Громадная часть населения, имеющая скудный заработок, принуждена была потреблять наиболее дешевые продукты питания. В связи с изобретением в 1840 г. усовершенствованного плуга и общим прогрессом сельскохозяйственной техники, обширные степные пространства Америки и восточной Европы были превращены в богатейшие источники хлеба. Благодаря постройке широкой сети железных дорог (к 1860 г.) и развитию морского транспорта, с середины 19-го столетия представленного крупными технически достаточно совершенными пароходами, громадные количества зерна дешево и быстро стало возможным перебрасывать в отдаленные страны. В связи с перечисленными обстоятельствами, хлеб стал являться наиболее дешевым и основным продуктом питания (28). Изобретение вальцового помола (1879 г.), позволяющего получать хорошо очищенные сорта муки, дало возможность выбрасывать на рынок большое количество хлеба, не содержащего оболочек зерна.

Необходимо также учесть, что прогресс техники животноводства привел к созданию «фабрик мяса, молока и яиц», в которых воспитание и содержание сельскохозяйственных животных и птиц основано преимущественно на искусственном вскармливании продуктами от-

хода сельскохозяйственной и пищевой промышленности, в условиях крайней формы domestikации (брудерное содержание, недостаток инсоляции, недостаток зеленых сочных кормов при стойловом содержании и т. п.). Качественно неполноценное питание сельскохозяйственных животных нередко приводит их к гиповитаминозам (40) и, как правило, к обеднению животноводческой продукции витаминами. Кроме того, за последнее столетие техника обработки пищевых продуктов значительно изменилась в связи с развитием новых областей пищевой промышленности. В качестве примеров следует указать на прогресс сахарной промышленности, выпускающей громадные количества очищенных от витаминов углеводов, или на развитие мощной консервной промышленности, наводняющей мировой рынок консервированными мясом, рыбой, молоком, овощами и фруктами и другими продуктами, которые, подобно пищевым заменителям (плохие сорта маргарина, гидрогенизированные растительные жиры и т. п.), вследствие термической и иной технической обработки большей частью лишены витаминов.

Питание, главным образом за счет зерновых и консервированных продуктов, даже потребляемых в изобилии, не может считаться достаточным и полноценным и через некоторый период времени приводит к явным или скрытым заболеваниям от пищевой недостаточности.

Уместно вспомнить о результатах опытов Маккарисона (29), пытавшегося воспитывать крыс на том типе пищевого рациона, который широко распространен среди европейского населения, обладающего средним материальным достатком. Рацион этот состоял из белого хлеба, маргарина, консервированного мяса, консервированного фруктового джема, овощей, варенных с содой, чая с сахаром и небольшим количеством добавленного в него молока.

К концу шестого месяца эксперимента подопытные животные, в отличие от прекрасно развитого и здорового контроля, питавшегося свежими и разнообразными растительными и молочными продуктами с обильным добавлением натурального молока и очень незначительного количества мяса, были плохо развиты, низкого веса, с плохой редкой шерстью и почти поголовно больные легочными или кишечными заболеваниями. Из всех взятых под опыт животных погибло 45% от различных болезней. В контроле же гибель от инфекции за тот же период времени не превышала 5—10%.

Джон Орт в своей книге, опубликованной в 1937 г. (30), показал, что, вероятно, половина населения Англии не в состоянии обеспечить себя диетой по качеству лучшей, чем та, которую Маккарисон использовал для подопытных крыс (Борн, Питание и война. Кембридж, 1942) (31).

Такие социальные катастрофы, как войны и экономические кризисы (28), приводящие к еще большему ухудшению материального уровня существования широких слоев населения, как правило сопровождаются массовыми заболеваниями от пищевой недостаточности. Приведем некоторые хорошо известные примеры.

Во время первой империалистической войны детское население Дании, в связи с заменой масла маргарином, в значительном проценте было поражено заболеванием глаз — ксерофтальмией (32, 33). В 1919—1922 гг. в Вене в некоторых общинах наблюдалось поголовное поражение детей рахитом (34, 35). В рабочих же кварталах Берлина 74,2% детей в возрасте от 2 до 3 лет в 1930 г. были поражены рахитом (36).

Комиссией, выделенной секцией гигиены при Секретариате Лиги наций для обследования безработных в Германии в тридцатых годах, было установлено: «Благодаря тому, что безработные имели некоторые сбережения и могли получать кое-какую поддержку от своих родственников, их здоровье до осени 1931 г. было еще более или менее сносным. Но с этого времени оно ухудшается. Появляются болезни, вызванные недостаточным питанием; у детей — отставание в росте, малокровие, золотуха, глисты, болезни, вызванные нечистоплотностью, болезни зубов и нервные расстройства. В рабочих кварталах Берлина дети безработных отстают намного в весе и росте и, как следствие этого, проявляется предрасположение к туберкулезу, кожным болезням и нервным расстройствам. Среди взрослых безработных, посещавших амбулаторию Крейцберг, наблюдалась потеря в весе в течение нескольких месяцев на 3—4 кг». Это обследование также показало, что только за один год — от 1930 до 1931 г. в Гельзенкирхене число детей, больных туберкулезом, увеличилось на 38% (37).

По имеющимся статистическим данным, по всей Англии детская смертность до начала второй империалистической войны составляла 65 на 1000. В рабочих кварталах крупных промышленных центров она была значительно выше (37).

Такая высокая смертность детей находит себе объяснение в книге английского автора Д. Б. Орр «Питание, здоровье и бюджет», опубликованной в 1937 году (30). Автор сообщил, что двадцать два с половиной миллиона английского населения недоедает. «...Покупная способность 50% населения так низка, что ограничена даже возможность потребления самых дешевых продуктов. Более того, постоянное недоедание делает людей болезненными и постепенно лишает их нормального аппетита». Он сообщил, что из 1639 обследованных школьников 87,5% имели признаки рахита.

Соединенные Штаты Америки после первой империалистической войны не представляли исключения в этом отношении. Свыше 90% негритянских детей района Колумбус-Хилл Нью-Йорка в 1917 г. было поражено рахитом (38), в том же году в связи с односторонним питанием кукурузой наблюдалось 165 000 случаев заболевания пеллагрой, а в 1930 г. — свыше 250 000 (39). «По данным Нью-Йоркского департамента здравоохранения, в конце 1932 г. в этом городе 21,1% детей школьного возраста был болен на почве недоедания. По сравнению с 1927 г. число больных детей увеличилось на 55%» (37).

Женевское Международное Бюро опубликовало материалы, свидетельствующие, что в Соединенных Штатах свыше 6 миллионов де-

тей не получили в 1933 г. достаточного питания, так как их родители были без работы или имели скудный заработок (37). «По данным старшего статистика ведомства здравоохранения США, заболеваемость среди американцев вследствие кризиса увеличилась на 55% в сравнении с 1929 г.» (37).

Со времени основания капиталистического производства и развития крупных промышленных центров, в продолжение больше чем столетия, громадные массы населения вынуждены были питаться за счет наиболее дешевых и доступных источников, среди которых первое место занимают обработанные зерновые продукты, дополняемые продуктами растительного и животного происхождения, большей частью подвергнутыми длительному хранению и промышленной переработке, снижающей их питательную ценность.

В связи с этим болезни пищевой недостаточности стали частым явлением.

Результаты медицинских исследований этих болезней и накопившиеся экспериментальные данные были впервые широко обобщены в 1914 г. Ф у н к о м, который подобно Г о п к и н с у пришел к выводу о существовании ряда неизученных компонентов пищи, необходимых для нормального питания и жизнедеятельности. Эта идея дала мощный толчок к развитию новой отрасли физиологической науки, потребность в которой уже назрела в медицине.

Таковы были социальные стимулы к возникновению и прогрессу учения о витаминах.

ЛИТЕРАТУРА

1. v. Liebig J., Chemische Briefe, 1842.
2. Lunin N., Z. physiol. Chem., 15, 93, 37, 1881.
3. Socin C. A., Z. physiol. Chem., 15, 93, 1890.
4. Pekelharing C. A., Nederland. Tijdschr. Geneeskunde, 70, 111, 1905.
- Цит. по van Leersum E. C., Science, 64, 357, 1926.
5. Hopkins F. G., Analyst, 31, 385, 1906.
6. Hopkins F. G., J. Physiol., 49, 452, 1912.
7. Osborne Th. B. and Mendel L. B., Carnegie Inst. Wash. Pub., 156. pt. 2, 1911.
8. Osborne Th. B., Mendel L. B., und Farry E. L., Z. Physiol. Chem., 80, 307, 1912.
9. Osborne Th. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 15, 311, 1913.
10. Osborne Th. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 16, 423, 1913.
11. Osborne Th. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 17, 401, 1914.
12. McCollum E. V. and Davis M., J. Biol. Chem., 15, 167, 1913.
13. Funk C., Die Vitamine, ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie mit besonderer Berücksichtigung der Avitaminosen (Beri-beri, Scorbut, Pellagra, Rachitis). Wiesbaden, 1914.
14. Takaki K., Sei-i-K-wai, 6, 73, 1887, Lancet, 11, 189, 1887; см. также Lancet, 1, 1369; 1451; 1520. 1906.
15. Eijkman C., Arch. Path. Anat. (Virchow's), 148, 523, 1897.
16. Eijkman C., Arch. Path. Anat. (Virchow's), 149, 187, 1897.
17. Eijkman C., Arch. Hyg., 58, 150, 1906.
18. Grijns G., Geneskund Tijdschr. Nederland-Indië, 41, 3, 1901.

19. Hulshoff-Pol D. J., Janus, 7, 524, 1902.
20. Fraser H. and Stanton A. T., Lancet, I, 451, 1909; II, 1355, 1910.
21. Chamberlain W. P. and Vedder E. B., Philippine J. Sci., Sect. B. 6, 251, 1911; J. Am. Med. Ass., 64, 1215, 1915.
22. Funk C., J. Physiol., 43, 395, 1911.
23. Funk C., J. State Med., 20, 341, 1912.
24. Funk C., J. Physiol., 45, 75, 1912.
25. Röhm ann F., Über künstliche Ernährung und Vitamine, Berlin, 1916. Русск. перевод под ред. Шатерникова М. Н., Госиздат, 1922.
26. Энгельс Ф., Положение рабочего класса в Англии.
27. Маркс К., Капитал, т. 1.
28. Варга Е., Новые явления в мировом экономическом кризисе. Партиздат, 1934.
29. McCarrison R., Ind. J. Med. Research., 14, 649, 1927. Цит. по 31.
30. Orr J. B., Food, Health and Income. Macmillan, 1937.
31. Bourne G., Nutrition and the War. Cambridge, University Press, 1942.
32. Blegwad O., Xerophthalmia and its occurrence in Denmark in the years 1919—1920, Bibliot. Laeger, 1923.
33. Bloch C. E. J. Hyg., 19, 283, 1921; см. также Jahrb. Kinderheilk., 89, 405, 1919.
34. Chick H., Dalyell E. J., Hume M., MacKay H. M. M. and Smith H. H., Lancet, II, 7, 1922.
35. Chick H. and others, Studies of rickets in Vienna 1919—22. Medical Research Council (Gt. Brit.) Special report No 77, pp 230. Цит. по Sherman and Smith, The Vitamins. Chem. Catalog Co, 1931.
36. Nassau E. 1930. Цит. по Ефремову В. В. Важнейшие авитаминозы человека, Медгиз, 1939.
37. «Новые материалы к работе В. И. Ленина — Империализм как высшая стадия капитализма». Партиздат, 1936.
38. Hess A. F. and Unger L. J., J. Am. Med. Ass., 69, 1583, 1917.
39. Ефремов В. В., Важнейшие авитаминозы человека. Медгиз, 1939.
40. Солун А. С., Витаминное питание сельскохозяйственных животных. Сельхозгиз, 1944.
41. Liebig J., Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie. 1842.
42. Цитир. по Макколлем и Саймондс, Новое в учении о питании и кормлении. Сельхозгиз, 1930.
43. Voit C., Z. Biol., 2, 6; 189, 1866.
44. Pettenkofer und Voit C., Z. Biol., 2, 459, 1866.
45. Rubner M., Biologische Gesetze im Haushalt der Natur, Marburg, 1887.
46. Rubner M., Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig und Wien, 1902.
47. Atwater, W. O. Methods and Results of Investigations on the Chemistry and Economy of Food. Bull. 21, Office Exp. Sta. U. S. Department of Agriculture, 1895.
48. Atwater, W. O. Ergebn. Physiol., 3, 497, 1904.

Г Л А В А II

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ «ВИТАМИНЫ» И «АВИТАМИНОЗЫ»

Номенклатура, краткая характеристика и классификация витаминов

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ «ВИТАМИНЫ» И «АВИТАМИНОЗЫ»

Термин, предложенный Ф у н к о м для обозначения новой категории питательных веществ, привился в науке, но потерял свое прежнее значение. Ф у н к (1, 2) выдвинул термин «витамин» для обозначения антиневритического вещества на том основании, что оно содержит в себе аминокгруппу. После открытия и изучения химической природы ряда других витаминов было установлено, что многие из них не содержат в своей структуре аминокгруппы, в связи с чем термин Ф у н к а не отражал их химической природы.

Несмотря на ряд предложений заменить этот термин другими названиями (экзогормоны, нутраины и другие), он сохранился до настоящего времени и прочно укоренился в научной литературе. После того как было установлено, что витамины естественным образом разделяются на две группы: на водорастворимые и жирорастворимые вещества, Ф у н к предложил термин витамины применять только в отношении водорастворимых веществ, жирорастворимые же соединения он предложил называть витастеринами. Это предложение не оказало какого-либо влияния на пользование термином «витамины», и в настоящее время этим термином называют вещества, относящиеся к той и другой группе.

Под термином «витамины» следует понимать группу органических веществ разнообразной химической природы, биологически активных в очень малых дозах, не являющихся источником энергии или пластического материала, но строго необходимых для жизненных функций, поступающих в организм с пищей, биосинтез которых совершается, за некоторым исключением, только растительными клетками или тканями.

Концентрация витаминов в естественных источниках, как правило, крайне мала, но благодаря исключительной биологической активности при поступлении в кровяное русло витамины оказывают мощное влияние на биохимические процессы, протекающие в клетках, тканях и органах, воздействуя на физические и формообразовательные функции и психическое состояние организма.

Заболевания, возникающие вследствие прекращения поступления в организм того или иного витамина, по предложению Ф у н к а, носят название а в и т а м и н о з о в. В тех же случаях, когда тот или иной витамин поступает в организм, но в количестве, полностью не удовлетворяющем физиологические потребности, развивается форма заболевания, носящая название г и п о в и т а м и н о з. Если же организм страдает от одновременного недостатка нескольких витаминов, развивающийся симптомокомплекс называется п о л и а в и т а м и н о з о м.

Под первичным авитаминозом понимается заболевание, развивающееся вследствие отсутствия или недостатка в пище того или иного витамина. В тех же случаях, когда организм испытывает недостаток какого-либо витамина вследствие полного или частичного прекращения его усвоения в связи с поражением пищеварительного тракта или других органов, развивающееся заболевание носит название в т о р и ч н о г о а в и т а м и н о з а (гиповитаминоза).

2. НОМЕНКЛАТУРА, КЛАССИФИКАЦИЯ И КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИТАМИНОВ

М а к к о л л е м (3, 4) в работах, опубликованных в 1913—1916 гг. (см. гл. III), ввел обозначение витаминов первыми большими буквами латинского алфавита. Витамин против бери-бери был назван витамином В. Жирорастворимый фактор, необходимый для роста и предохраняющий от заболевания глаз ксерофтальмией, получил название витамина А, в то время как вещество, излечивающее цыngu, по предложению Д р е м м о н д а (5), в 1920 г. получило название витамина С.

Помимо этой системы номенклатуры, было широко принято обозначать витамины медицинскими названиями тех заболеваний, которые возникают от недостатка в организме того или иного витамина, с прибавлением к этим названиям приставки «анти». Например: антинеуритический, антискорбутический или антирахитический витамины. Наряду с этим многим витаминам присвоены условные названия, например, биотин (Н), кальциферол (D_2) и др., или названия, согласованные с их химической структурой, например: рибофлавин (B_2), α -филлохинон (K_1) и др.

Специфические заболевания, возникающие вследствие отсутствия или недостатка витаминов — авитаминозы и гиповитаминозы, принято обозначать двояким образом: специальными медицинскими названиями (например, полиневрит, пеллагра, скорбут, рахит) или буквами, соответствующими названию того витамина, отсутствие

которого ведет к данному специфическому заболеванию (например, авитаминоз В₁, авитаминоз С и т. д.).

Витамины естественным образом разделяются на две категории: на водорастворимые и жирорастворимые вещества.

Витамины, относящиеся к первой категории, большей частью термолабильны, разрушаются от действия щелочей, устойчивы в кислой среде и, как правило, не могут длительно сохраняться в виде запасов в тканях организма. Жирорастворимые витамины, в своем большинстве, термостабильны, устойчивы против действия щелочей и кислот. Многие из них при избыточном поступлении могут быть отложены в организме в большом количестве, обеспечивающем удовлетворение его физиологических потребностей в течение более или менее продолжительного срока времени.

Многочисленная по своему составу водорастворимая категория витаминов включает в себя «комплекс В», объединяющий разнообразные по химической природе вещества, встречающиеся часто совместно в некоторых естественных источниках, например, в дрожжах или ткани печени. Многие из членов комплекса В хорошо изучены в химическом отношении, однако имеется еще более значительный ряд веществ, химическая природа которых совершенно неизвестна.

К числу членов «комплекса В», сравнительно хорошо изученных в биологическом отношении, природа которых химически определена, относятся следующие витамины:

- | | |
|---|------------------------------|
| 1) витамин В ₁ — аневрин или тиамин, | 5) витамин Н — биотин, |
| 2) витамин В ₂ — рибофлавин, | 6) пантотеновая кислота, |
| 3) витамин В ₆ — пиридоксин или адермин, | 7) р-аминобензойная кислота, |
| 4) витамин Р-Р — ниацин, | 8) инозит, |
| | 9) холин. |

Вторую категорию «комплекса В» составляют малоизученные витамины, химическая природа которых еще неизвестна:

- | | |
|-----------------------------------|--|
| 1) витамин В ₃ , | 10) витамин L ₂ , |
| 2) витамин В ₄ , | 11) витамин М. |
| 3) витамин В ₅ , | 12) фолиевая кислота, |
| 4) витамин I или В ₇ , | 13) фактор против поседения волос, |
| 5) витамин В ₁₀ , | 14) GPF — витаминные факторы морских свинок, |
| 6) витамин В ₁₁ , | 15) фактор против анемии рыб (ксантоптерин). |
| 7) витамин В _р , | |
| 8) витамин В _с , | |
| 9) витамин L ₁ , | |

Возможно, что из этих малоизученных витаминов некоторые окажутся идентичными веществам, указанным в первой группе «комплекса В», химическая природа которых уже известна.

За пределами «комплекса В» находятся два водорастворимых витамина, химическая структура которых известна:

- 1) витамин С — аскорбиновая кислота,
 - 2) витамин Р — цитрин
- и два вещества, чрезвычайно мало изученные:
- 1) фактор травяного сока и
 - 2) витамин J.

Жирорастворимые витамины разделяются на несколько групп химически родственных веществ. Каждая из таких групп состоит из соединений, обладающих разной степенью биологической активности.

Группа витаминов А

- 1) Витамин A_1 — аксерофтол,
- 2) витамин A_2 ,
- 3) витамин A_3

Группа витаминов D

- 1) Витамин D_2 — кальциферол,
- 2) витамин D_3 ,
- 3) витамин D_4 ,
- 4) витамин D_5 .

Группа витаминов Е

- 1) α -токоферол,
- 2) β -токоферол,
- 3) γ -токоферол.

Группа витаминов К

1. Витамин K_1 — филлохинон,
- 2) витамин K_2 ,
- 3) фтиокол (K_3) и многочисленные другие производные 2-метил-1, 4-нафтохинона.

Особое положение, не зависимое от четырех групп перечисленных жирорастворимых витаминов, занимает малоизученный витамин Т.

Из вышеприведенного перечня видно, что существует около 25 витаминов, химическая природа которых известна, и около 20 веществ, еще мало изученных, но существование которых подтверждается экспериментальными материалами.

Перейдем к краткой характеристике всех перечисленных витаминов.

Водорастворимые витамины

B_1 . Витамин B_1 является веществом, недостаток поступления в организм которого приводит к заболеванию полиневритом (бери-бери) птиц, млекопитающих животных и человека. В связи с этим он получил название «аневрин». Аневрин хорошо растворяется в воде, этиловом спирте и ледяной уксусной кислоте. Прекрасным источником этого вещества являются дрожжи, оболочки злаков, некоторые бактерии, а также печень животных. Витамин B_1 хорошо изучен в химическом отношении, и в 1936 г. впервые был осуществлен его синтез. Условное химическое название витамина B_1 — тиамин.

B_2 . Витамин B_2 представляет собой вещество, при отсутствии которого в диете наблюдается потеря веса, заболевание кожи (преимущественно вокруг рта), глоссит и катаракт. В нем нуждаются птицы, млекопитающие животные и человек. В химическом отношении B_2 является флавином, хорошо растворяющимся в воде и несколько хуже в этиловом алкоголе. Витамин B_2 в нейтральной или кислой среде более устойчив, чем витамин B_1 , против высокой температуры. Витамином B_2 богаты дрожжи и отруби; хорошими источниками этого вещества можно считать также молоко, зеленые листья, некоторые корнеплоды, яичный белок и печень животных. Синтез витамина B_2 впервые осуществлен в 1935 г. Химическое название — рибофлавин.

В₆. Под названием витамина В₆ подразумевается вещество, отсутствие которого в диете вызывает у крыс заболевание, напоминающее пеллагру. Это заболевание крыс, носящее название «акродиния», не тождественно пеллагре человека, так как не излечивается антипеллагрическим витамином Р-Р. В витамине В₆ нуждаются птицы, млекопитающие животные и человек. В 1938 г. В₆ впервые выделен в кристаллическом виде и назван адермином, а в 1939 г. была расшифрована его химическая структура и осуществлен синтез. Он хорошо растворяется в воде и этиловом спирте. Это вещество в ряду витаминов В является одним из наиболее устойчивых против высокой температуры. Богатым источником В₆ следует считать дрожжи, отруби злаков и печень животных. Условное химическое название — пиридоксин.

Р-Р. Под названием витамина Р-Р известен витамин, отсутствие которого в пище человека, обезьян, собак и свиней приводит к заболеванию пеллагрой. В химическом отношении, как было доказано в 1938 г., витамин Р-Р представляет собой никотиновую кислоту или амид никотиновой кислоты. Условное химическое название — ниацин. Это вещество более устойчиво против действия высокой температуры, чем аневрин (В₁), но более лабильно по сравнению с адермином (В₆). Дрожжи и печень животных считаются хорошими источниками ниацина.

Н. Витамином Н или биотином названо вещество, предохраняющее цыплят, крыс, обезьян и человека от заболевания, характеризующегося поражением кожи, напоминающим себоррею. При авитаминозе Н наблюдается слабость, сонливость, сердечные явления и потеря аппетита. Биотин связан с белковым носителем и только после разрушения белка он становится растворимым в воде. Сыворожка молока, рисовые отруби, печень животных являются хорошими источниками этого вещества. Химическая природа витамина Н изучена. Синтез его осуществлен в 1943 г.

Пантотеновая кислота. Пантотеновая кислота является фактором роста дрожжей и некоторых других микроорганизмов. Ее отсутствие в пище птиц вызывает патологические явления, характеризующиеся специфическим дерматозом и поражением спинного мозга (у цыплят). Недостаток пантотеновой кислоты у млекопитающих животных вызывает задержку роста, симметричную депигментацию волос и другие симптомы. Химическая структура этого вещества известна. Синтез осуществлен в 1939—1940 гг.

р-Аминобензойная кислота. Пара-аминобензойная кислота является фактором роста для ряда микроорганизмов. Ее отсутствие в пище задерживает рост цыплят и вызывает поседение волос у темных или пестрых крыс. Имеются сведения о восстановлении цвета волос у поседевших людей при помощи р-аминобензойной кислоты.

Инозит. Инозит является фактором роста микроорганизмов. Недостаток же его в пище вызывает у мышей полное облысение, у крыс же печени. Химическая структура инозита хорошо изучена.

Холин. Отсутствие в пище холина вызывает в организме млекопитающих животных накопление жира в печени, часто сопровождающееся циррозом. Наблюдается также геморрагическая дегенерация почек. У птиц при недостатке холина установлен ряд патологических явлений (задержка роста, нарушение продукции яиц, повышенная смертность). Химическая структура холина хорошо изучена.

В₃. Витамин В₃ является мало изученным членом комплекса витаминов В, первые сведения о нем поступили в литературу с 1927—1928 гг. Необходимость его постоянного притока в организм доказана только в отношении птиц. При недостатке В₃ у птиц прекращается рост и наблюдается истощение. Витамин В₃ является самым лабильным среди других членов комплекса В. В нейтральной среде он разрушается при 60° С. В щелочной среде разрушение происходит при 20° С. Дрожжи, пшеница, ячмень, рожь и солод являются богатыми источниками этого вещества.

В₄. Под названием витамина В₄ в настоящее время понимается вещество, необходимое для нормального развития крыс. Его значение для других видов животных и человека еще не изучено. Есть указание на существование потребности к этому веществу у цыплят. При недостатке В₄ у крыс прекращается рост, развиваются мышечная слабость и нарушение координации движения наряду с другими симптомами. Витамин В₄ является веществом, более устойчивым в отношении действия высокой температуры, чем витамин В₃, но более лабильным по сравнению с витамином В₁. Витамин В₄ содержится в дрожжах, в оболочках злаков и других продуктах. В 1932 г. это вещество было выделено в кристаллической форме, но химическая структура его еще не изучена.

В₅. Витамином В₅ называется вещество, являющееся после В₃ вторым «птичьим фактором». Значение его для млекопитающих животных неизвестно. Отсутствие В₅ в пище птиц ведет к задержке роста и к потере веса. Автоклавирование почти не разрушает этот фактор, так же как и кипячение водных щелочных растворов. Химическая природа витамина В₅ не изучена.

В₇. Витамином В₇ было названо вещество, в отсутствии которого у голубей наблюдается расстройство функции пищеварительного тракта. Витамин этот был обозначен также буквой 1. Источником его являются отруби риса. В₇ хорошо растворим в этиловом спирте.

В₁₀. Витамин В₁₀ необходим для развития оперения у цыплят. Дрожжи и печень являются лучшими источниками этого вещества; богаты им также соевые бобы и мука из листьев люцерны. Витамин В₁₀ хорошо растворим в воде и ледяной уксусной кислоте.

В₁₁. Витамин В₁₁ сопровождает в естественных источниках витамин В₁₀. В отсутствии витамина В₁₁ прекращается рост цыплят.

В_р. В отсутствии витамина В_р у цыплят поражаются сухожилия ног, а также наблюдается искривление и неправильное развитие костей нижних конечностей. Это заболевание, носящее название перозис, предотвращается выдачей естественных пищевых продуктов, содержащих витамин В_р.

Вс. Витамином V_c в 1940 г. было названо вещество, стимулирующее рост цыплят, предохраняющее их от развития анемии и обеспечивающее нормальное развитие перьев. Одновременно с этим витамин V_c является одним из факторов роста *Lactobacillus casei*. В 1943 г. витамин V_c был выделен из печени в кристаллическом виде.

L_1 и L_2 . Витамины L_1 и L_2 являются необходимыми компонентами пищи, в отсутствии которых нарушается функция млечных желез. В связи с этим им присвоено название витаминов лактации. Витамин L_1 был найден в большом количестве в печени, в то время как богатым источником витамина L_2 следует считать пекарские дрожжи.

М. Витамином М в 1935 г. было названо вещество, отсутствие которого в пище обезьян приводит к заболеванию, характеризующемуся анемией, лейкопенией, некрозом десен и диарреей. Это вещество оказалось активным против анемии цыплят и тождественным одному из факторов роста *L. casei*, выделенному из дрожжей в кристаллической форме в 1944 г. Витамин М отличается по ряду признаков от витамина V_c и фолиевой кислоты, также необходимых для роста *L. casei*.

Фолиевая кислота. Фолиевой кислотой был назван один из факторов роста *L. casei*, существование которого было доказано в 1940 г. Фолиевая кислота (*folium* — лист) в виде концентрата была получена из листьев шпината в 1941 г. и найдена в дрожжах, печени и других естественных источниках. Доказано, что фолиевая кислота необходима для роста крыс.

Фактор против поседения волос. Было установлено в 1944 г., что, кроме пантотеновой и р-аминобензойной кислоты, существует какой-то неизвестный фактор, отсутствие которого в диете собак приводит к резкому поседению волос. Дрожжи и печень являются богатыми источниками этого вещества. Этот фактор, повидимому, оказывает действие против поседения волос у темных крыс и, может быть, является ответственным за развитие нормальной пигментации перьев у птиц.

GPF — витаминные факторы морских свинок. В 1942 г. было обнаружено, что морские свинки, обеспеченные всеми известными витаминами, не могут жить на синтетической диете, которая полностью удовлетворяет потребность организма крыс. Были открыты три новых вещества, необходимые для жизнедеятельности морских свинок, обозначенные GPF_1 , GPF_2 и GPF_3 . Первый был найден в траве, второй — в дрожжах и третий — в молоке. GPF_1 был идентифицирован с фолиевой кислотой. Химическая природа этих веществ еще неизвестна.

Фактор против анемии рыб. У рыб наблюдается развитие анемии при наличии в корме протеинов и витаминов, в том числе всех известных членов комплекса В. Экстракт из печени предохраняет от развития анемии. Предполагается, что активным веществом является ксантоптерин.

С. Недостаток в пище человека, обезьяны или морской свинки витамина С приводит к заболеванию, носящему название цинги, или

скорбута. Витамин С — вещество, легко теряющее биологическую активность при нагревании в присутствии кислорода воздуха. В щелочной среде он также быстро претерпевает изменения, ведущие к потере активности. Впервые в кристаллическом виде витамин С был добыт в 1928 г., а в 1932 г. были получены результаты биологического испытания этих кристаллов. Витамин С носит химическое название *l*-аскорбиновой кислоты, структура которой хорошо изучена. Синтез витамина С впервые был осуществлен в 1933 г. Анти-скорбутический витамин широко распространен в растительных продуктах, и особо богатыми носителями его считаются цитрусовые, плоды шиповника, ягоды черной смородины, капуста и другие растительные продукты.

Р. Витамином Р или цитрином называется вещество или вещества, относящиеся к группе растительных пигментов — флавонов. Биологическое действие этого витамина, повидимому, проявляется только в присутствии витамина С (аскорбиновой кислоты) и сводится к укрепляющему действию на стенки капиллярных сосудов кровеносной системы. Изучение действия витамина Р, начиная с 1936 г., производилось на морских свинках, крысах и на человеке. Активные препараты этого вещества были получены из красного венгерского перца и сока лимона. Кристаллы витамина Р плохо растворимы в воде, но хорошо растворяются в горячей уксусной кислоте.

Фактор травяного сока. Было показано присутствие в свежем соке травы (во всходах ржи, в белом клевере, шпинате и других растениях) наличие вещества, необходимого для роста крыс и морских свинок. Полное отсутствие этого витамина в корме ведет к гибели животных. В печени это вещество содержится в очень незначительном количестве. Летнее молоко коровы является хорошим источником фактора травяного сока.

Ј (C₂). Витамином Ј или C₂ или антипневмонийным фактором было названо вещество, находящееся в лимонном соке, отличающееся от аскорбиновой кислоты своим биологическим действием. Оно повышает устойчивость морских свинок против пневмококковой инфекции. Витамин Ј чрезвычайно мало изучен.

Жирорастворимые витамины

A₁. Витамином A₁ или аксерофтолом названо вещество, предохраняющее птиц, млекопитающих животных и человека от заболевания ксерофтальмией. Однако ксерофтальмия не является единственным симптомом авитаминоза A₁. Этот авитаминоз характеризуется приостановкой роста молодых животных, потерей устойчивости против инфекции и ороговением эпителия слизистых оболочек. Витамин A₁ в присутствии кислорода воздуха при продолжительном нагревании до 110—120°C теряет свою биологическую активность. Химическая структура витамина A₁ известна. Он получен в кристаллической форме. Одним из его провитаминов является β-каротин, дающий при окислительном распаде в организме животных две молекулы витамина A₁.

A₂. Витамин A₂ является гомологом витамина A₁. Его естественным, наиболее богатым источником является печень пресноводных рыб.

A₃. Предполагается существование третьего биологически активного гомолога витамина A₁. Это вещество было найдено в печени млекопитающих животных, в частности кита.

D₂. Витамин D₂, антирахитический витамин, по своей химической природе является стеринном. Недостаток этого вещества вызывает у молодых птиц, млекопитающих животных и детей заболевание, носящее название рахита. Наиболее резкие нарушения при рахите наблюдаются в развитии скелета. Образующаяся остеоидная ткань не обызвествляется. В растущей кости сохраняется большое количество хряща. К симптомам авитаминоза D относится также атония гладкой и поперечнополосатой мускулатуры. Витамин D₂ является веществом устойчивым против действия высокой температуры. Провитамин D₂ является эргостерин. Эргостерин под влиянием ультрафиолетовых лучей дает выход ряду веществ, а именно: витамину D₂ и биологически неактивным продуктам — люмистерину, тахистерину и другим.

D₃. Витамином D₃ названо вещество, обладающее антирахитической активностью, образующееся при освещении ультрафиолетовыми лучами 7-дегидро-холестерина.

D₄. Витамин D₄ — вещество, обладающее антирахитической активностью, образующееся при освещении ультрафиолетовыми лучами 22, 23-дигидро-эргостерина.

D₅. Витамин D₅ — вещество, обладающее антирахитической активностью, образующееся при освещении ультрафиолетовыми лучами 7-дегидро-ситостерина.

E. Витамином E (жирорастворимым витамином против бесплодия) называется вещество, в отсутствии которого организм животных теряет способность к размножению. У самок при авитаминозе E бесплодие обусловлено гибелью эмбрионов. Самцы же теряют плодовитость в связи с дегенерацией зародышевой части половой железы. На поздних стадиях авитаминоза поражается центральная нервная система и мышцы. Авитаминоз E изучен главным образом на крысах и частично на курах. Витамин E является самым устойчивым из всех известных витаминов. Температура в 170°C в присутствии воздуха и в 250° в вакууме не разрушает витамин E. Чистый витамин E впервые был выделен в 1936 г. Синтез был осуществлен в 1938 г. Активностью витамина E обладают: α-токоферол, представляющий собою в химическом отношении хромон, с боковой цепью в виде остатка фитола; β-токоферол, отличающийся от α-токоферола отсутствием одной группы CH₂, и γ-токоферол, изомер β-токоферола. Синтез всех трех этих веществ осуществлен.

K₁. Витамином K₁ названо вещество, предохраняющее птиц, млекопитающих животных и человека от развития самопроизвольной кровоточивости, обусловленной плохой свертываемостью крови на почве гипопротромбинемии. Витамин K₁ чувствителен к высокой

температуре и разрушается в щелочной среде. Источником витамина K_1 являются растения и в частности листья. В химическом отношении K_1 представляет собой нафтохинон с боковой цепью в виде остатка фитола. Синтез витамина K_1 осуществлен.

K_2 . Витамин K_2 обладает тождественным витамину K_1 характером биологического действия и отличается от K_1 структурой боковой цепи и вдвое меньшей биологической активностью. K_2 получен в кристаллической форме. Источником K_2 являются бактерии. Синтез его еще не осуществлен.

T . Имеются доказательства в пользу существования витамина T , недостаток которого в организме приводит к уменьшению кровяных пластинок (тромбоцитов) у крыс и человека. Этот жирорастворимый витамин, повидимому, в значительном количестве содержится в желтке яйца и в сезамовом масле. Химическая природа его еще не изучена.

ЛИТЕРАТУРА

1. F u n k C., J. Physiol., 43, 395, 1911.
2. F u n k C. Die Vitamine, ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie mit besonderer Berücksichtigung der Avitaminosen. Wiesbaden, 1914.
3. M c C o l l u m E. V. and D a v i s M., J. Biol. Chem., 20, 641, 1915; 23, 181, 1915; 23, 231, 1915.
4. M c C o l l u m E. V. and K e n n e d y C., J. Biol. Chem., 24, 491, 1916.
5. D r u m m o n d J. C., Biochem. J., 14, 660, 1920.

ГЛАВА III

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ КОМПЛЕКСА В

ВИТАМИН В₁

(Синонимы: бери-beri витамин, анти-beri-beri витамин, антинеуритический витамин, аневрин, тиамин)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИНА В₁

Краткая история открытия витамина В (В₁) изложена в первой главе. Эйкман (1) впервые экспериментально показал, что бери-beri является болезнью пищевой недостаточности. В серии экспериментальных работ, опубликованных им в период с 1897 по 1911 г. (1—3), была дана общая физико-химическая характеристика свойств активного вещества. Было установлено, что антинеуритический агент хорошо растворялся в воде, не осаждался алкоголем и проходил через животную перепонку. Нагревание до 115°C почти не влияло на сохранность его биологических свойств, в то время как автоклавирование при 125°C в течение двух часов приводило к инаktivации. Было также установлено, что полиневрит излечивается водными вытяжками, в которых невозможно было обнаружить наличие фосфора. Это служило надежным доказательством против предположения, что недостаток фосфора ведет к заболеванию полиневритом.

Перечисленные выше данные были подтверждены и развиты другими авторами (4,5), показавшими, что алкоголь не осаждает из водного раствора антинеуритический агент и является для него растворителем и что щелочная среда ускоряет распад активного вещества, а кислая — делает его более устойчивым. Из водных растворов оно осаждалось фосфорновольфрамовой кислотой, и при обработке осадка гидратом бария выделяемая активная фракция была найдена свободной от протеинов, углеводов и следов фосфора (5). Продолжая работу по выделению и очистке активного вещества, Функ в 1911 г. (6) получил из водного настоя отрубей риса кристаллический препарат, содержащий азот и обладавший высокой биологической активностью. Автор выделил это вещество из дрожжей (7, 8) и других источников и назвал его «beri-beri витамин» (9). На основании химического анализа Функ пришел к выводу, что бери-beri витамин представляет собою свободное основание, вероятно относящееся к группе

пиримидиновых соединений и, повидимому, являющееся составной частью нуклеиновой кислоты. С этого времени начался период многочисленных попыток выделения бери-бери витамина в очищенном виде (10—25). Однако первые существенные успехи, послужившие основой к раскрытию химической природы активного вещества, были получены только через 15 лет после опубликования вышеуказанных работ Функа.

Экспериментальное биологическое изучение бери-бери витамина производилось на курах или голубях, пока в 1915 г. Макколлем и Дэвис (26, 27, 28) не показали, что для роста и жизнедеятельности крыс, воспитываемых на очищенной искусственной пище, необходим какой-то водорастворимый фактор, который был условно обозначен авторами как «водорастворимый В». Отсутствие этого фактора в пище животных прежде всего оказывало отрицательное влияние на рост молодых крыс.

В последующих работах (29, 30, 31) было установлено, что это способствующее росту крыс вещество, повидимому, идентично бери-бери витамину, в связи с чем по инициативе Дреммонда (32) в 1920 г. было принято новое обозначение: «витамин В», представляющее собою комбинацию терминов, введенных Функом и Макколлемом.

Однако к тому времени уже накопился экспериментальный материал, свидетельствующий, что стимулирующий рост крыс водорастворимый фактор В и бери-бери витамин отличаются друг от друга по ряду физико-химических признаков (3, 6, 33—37). Например, будучи оба одинаково растворимы в воде и в разбавленном этиловом спирте, один из них — фактор В — не растворялся в абсолютном алкоголе, в отличие от другого — бери-бери витамина. Оба эти вещества также по-разному вели себя при обработке различными адсорбентами (34, 38). При нагревании в щелочной среде антиневритический витамин оказался менее устойчивым по сравнению с фактором В, стимулирующим рост крыс (34, 35, 39—41). Последний выдерживал нагревание до более высокой температуры как в нейтральной, так и в щелочной среде (26, 34, 41—43). Было установлено также, что естественные источники очень часто одновременно содержат в себе тот и другой витамин, но в некоторых из них преобладает антиневритический витамин, в других же — фактор роста. Например, такие продукты, как молоко, зеленые листья растений и корнеплоды содержат больше фактора роста, а зародыши зерна, наоборот — богаты антиневритическим витамином (29, 43—49) и бедны фактором роста. Перечисленные данные являлись только косвенным доказательством в пользу разной природы антиневритического витамина и фактора роста.

В 1926 г. Смес (50), а также Смес и Гендрик (51) путем эксперимента на молодых крысах доказали, что для этого вида животных требуется какой-то еще не изученный фактор, находящийся в дрожжах и выдерживающий такую термическую обработку, от которой антиневритический витамин полностью теряет

свою биологическую активность. Эти данные были подтверждены серией работ (52—57), результатом которых явилось окончательное признание существования второго водорастворимого витамина, необходимого не только для роста крыс, но и, как предполагали, для предохранения их от заболевания пеллагрой. Этому веществу в Америке было присвоено название «фактор Р-Р» или витамин G. За антиневритическим фактором было сохранено обозначение витамина В. Комиссия Медицинского Совета Великобритании в 1928 г. приняла иное обозначение: антиневритический витамин В был назван витамином В₁, а более термостабильный фактор был обозначен витамином В₂.

Зейдель (16—19, 58—59) с 1916 г. начал поиски метода выделения антиневритического витамина. При помощи адсорбции на фуллерову землю ему удалось получить концентрат, по активности в 100 раз превышающий исходный материал — сухие пекарские дрожжи. Янзен и Донатс (60—62) при помощи модификации этого метода в 1926 г. получили из отрубей риса небольшое количество крайне активного кристаллического препарата гидрохлорида витамина В₁, с точкой плавления 250°. Для получения 100 мг этого препарата потребовалось переработать 300 кг отрубей риса. В опытах на птицах авторами было установлено, что достаточно добавить к одному миллиону частей полированного риса 1 или 2 части кристаллического препарата витамина В₁ для того, чтобы полностью предохранить птиц от развития полиневрита.

Виллиамс с сотрудниками (63—65) применили метод Янзена и Донатса к выделению витамина В₁ из дрожжей. Полученный кристаллический препарат предохранял голубей на рисовой диете от развития полиневрита в дозах по 0,004 мг на птицу в день.

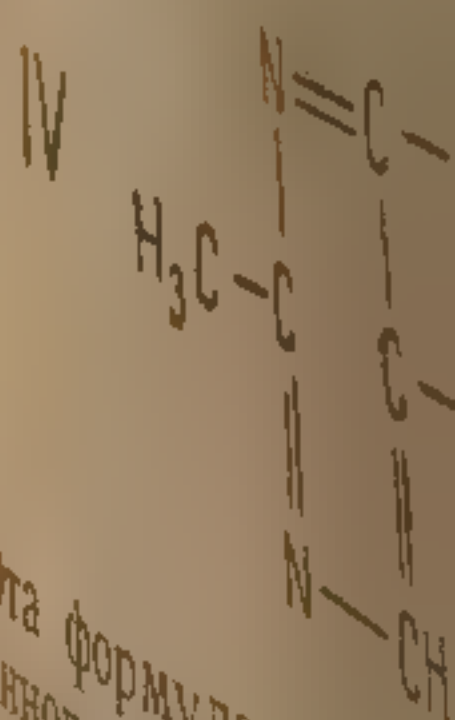
Виндаус с сотрудниками (66) при помощи модификации того же метода получили кристаллический препарат с активностью, близкой к активности гидрохлорида Янзена и Донатса.

Ван-Вин (69) выделил такой же препарат из отрубей риса и показал, что для излечения больных полиневритом птиц требовалась минимальная доза, равная 0,4 мг кристаллов полученного гидрохлорида витамина В₁. Доза, равная 0,3 мг, была для этой цели недостаточной. Вскоре было установлено, что во всех выделенных кристаллических препаратах витамина В₁ присутствует сера (67—69).

Виллиамс с сотрудниками (70) в 1934 г. усовершенствовал метод выделения активного вещества, в связи с чем стало возможным иметь выход до 25% от количества витамина, присутствующего в сырье. Из каждой тонны рисовых отрубей могло быть выделено 5 г кристаллического витамина В₁.

При тщательном изучении наиболее чистых препаратов, полученных разными исследователями, было установлено (71—76), что они имеют сходную кристаллическую систему и по спектрам поглощения совершенно идентичны. Им была приписана эмпирическая формула C₁₂H₁₆N₄OS, минимальная же профилактическая доза для крыс и голубей была установлена от 2 до 3 тысячных миллиграмма.

Эта формула была предложена авторами (85—88) и была подтверждена Виндаусом. Было сделано предположение, что это соединение является солью четвертичного азота (IV).

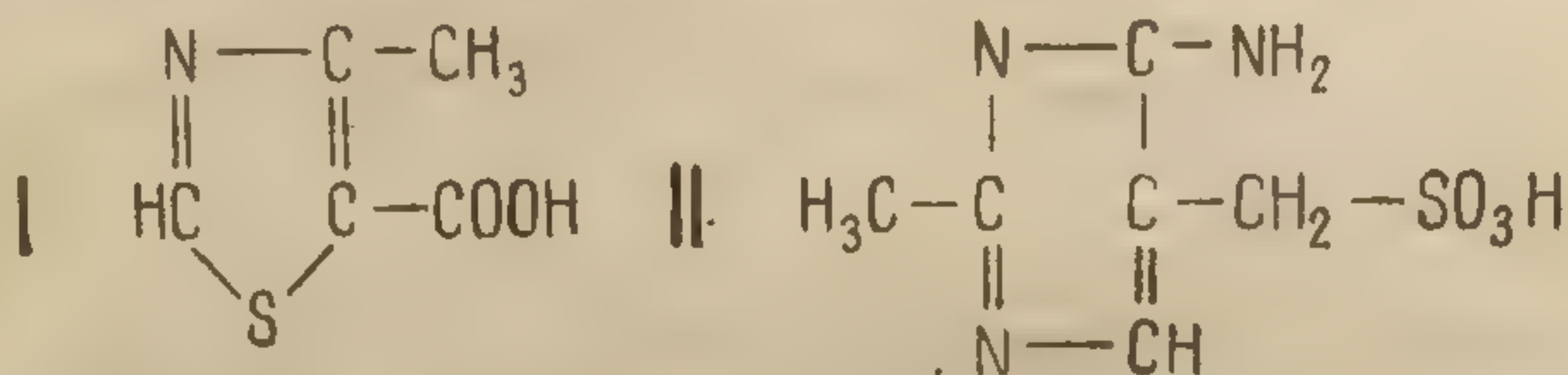


Эта формула была предложена авторами (85—88) и была подтверждена Виндаусом. Было сделано предположение, что это соединение является солью четвертичного азота (IV).

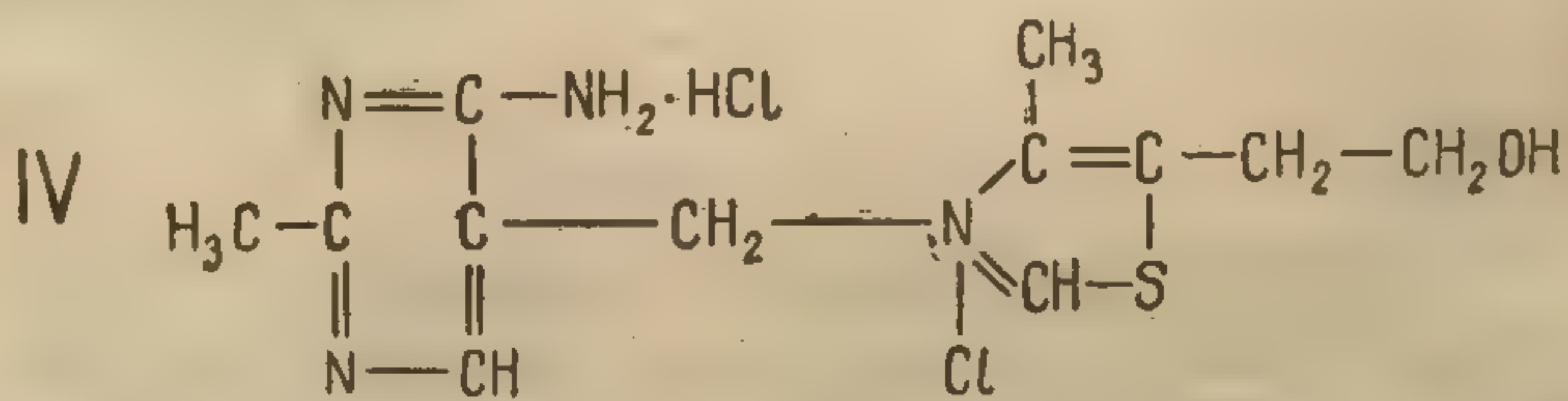
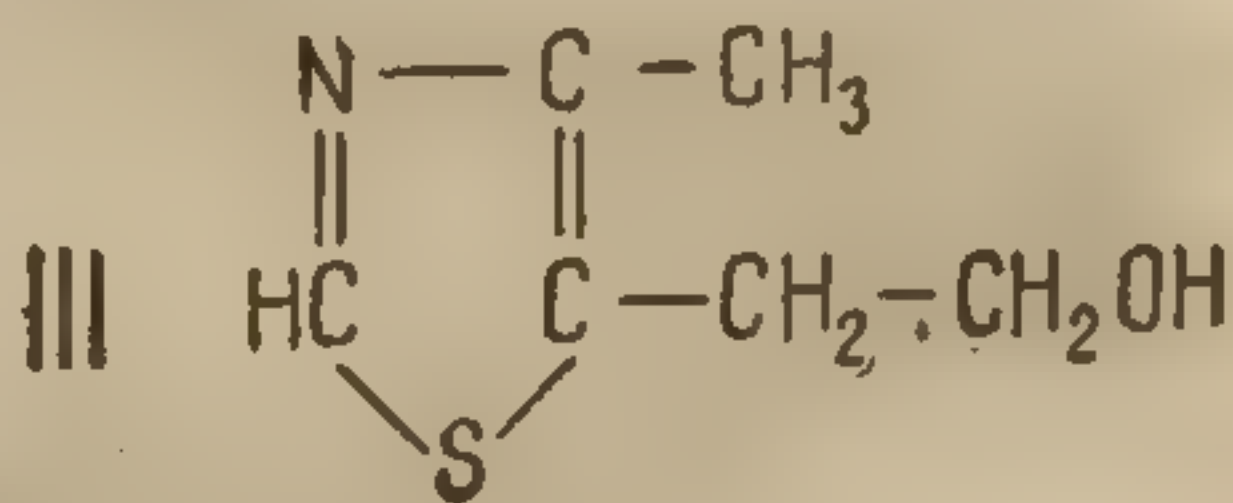
2. ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

Витамин В₁ имеет сложную структуру. Он представляет собой 5-метил-4-метилпиримидин-2-тионин (V) и метилпиримидин-2-тионин (VI).

Виндаус, Тшеше и Грeve (77) в 1934 г. установили, что окисление азотной кислотой приводит к распаду витамина B_1 на два вещества с эмпирическими формулами $C_7H_{11}N_3O_5$ и $C_5H_5NO_2S$. Виллиамс с сотрудниками в 1935 г. (78) сообщил, что при обработке витамина B_1 сульфитом натрия при комнатной температуре в слегка кислой среде наблюдается его распад на сульфокислоту: $C_6H_9N_3O_3S$ (II) и основание: C_6H_9NOS (III).



Изучение этого основания (III) Кларком и Гурином (79) привело к заключению, что оно представляет собою 4-метил-5-оксиэтилтиазол (III), который в 1936 г. был синтезирован Бухманом (80). Окисление азотной кислотой этого соединения приводило к образованию 4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты, которая оказалась идентичной с веществом (I), полученным Виндаусом в 1934 г. На основании изучения этих соединений было сделано предположение, что витамин B_1 (79, 81—84) является солью четвертичного основания со структурной формулой (IV).

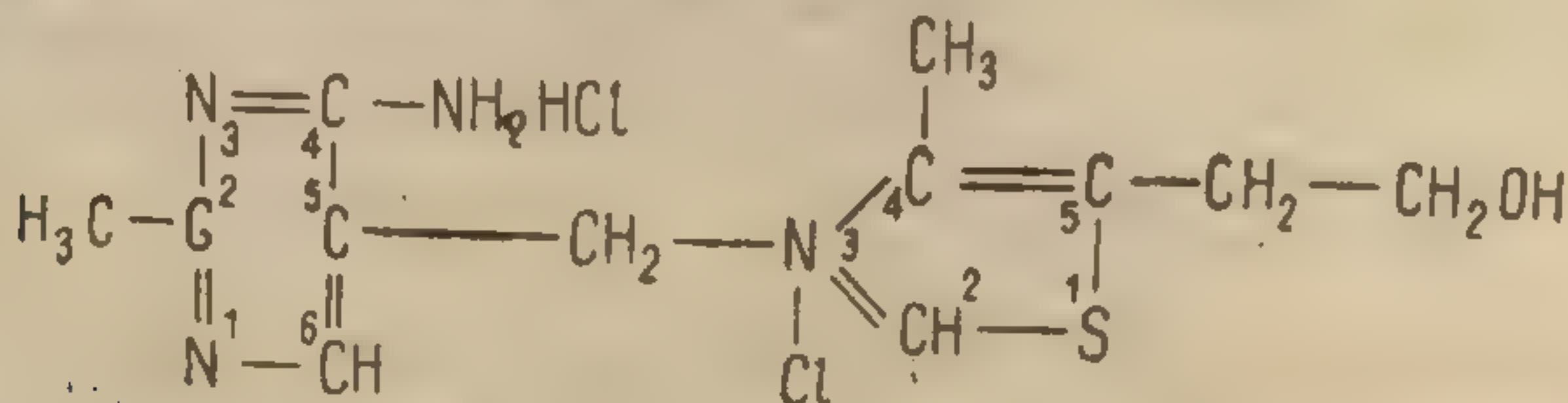


Эта формула была подтверждена осуществлением синтеза, произведенного разными способами в 1936—1937 гг. Виллиамсом и рядом других авторов (85—88). Полученный синтетический препарат соответствовал по своей биологической активности и физико-химическим свойствам чистым образцам препаратов, выделенных из дрожжей и отрубей риса.

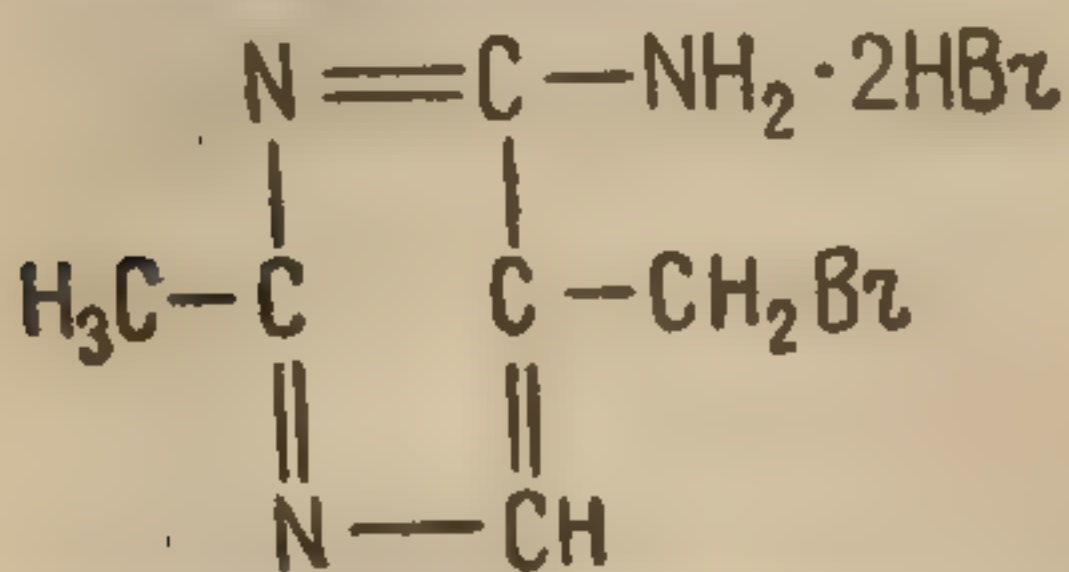
2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНА B_1

Витамин B_1 имеет эмпирическую формулу: $C_{12}H_{17}ON_4SCl \cdot HCl$. Он представляет собою 4-метил-5-β-окси-этил-N-{[2-метил-4-амино-пиримидин-(5)]-метил}-тиазол-хлорид-гидрохлорид с соответствующей структурной формулой:

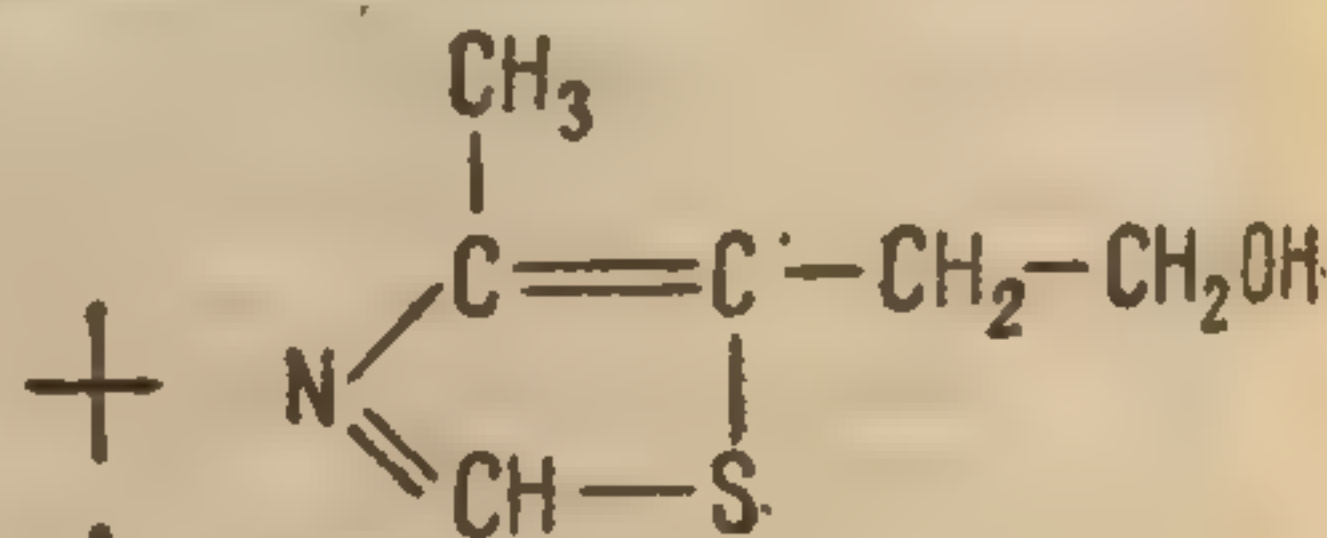
Синтез тиамина был произведен разными методами (85—89). Один из этих методов сводится к конденсации пиримидина с тиазолом. Он представляет особый интерес с биологической точки зрения, так как, повидимому, очень близок по своему характеру к процессу создания витамина В₁, совершающемуся в растительных клетках.



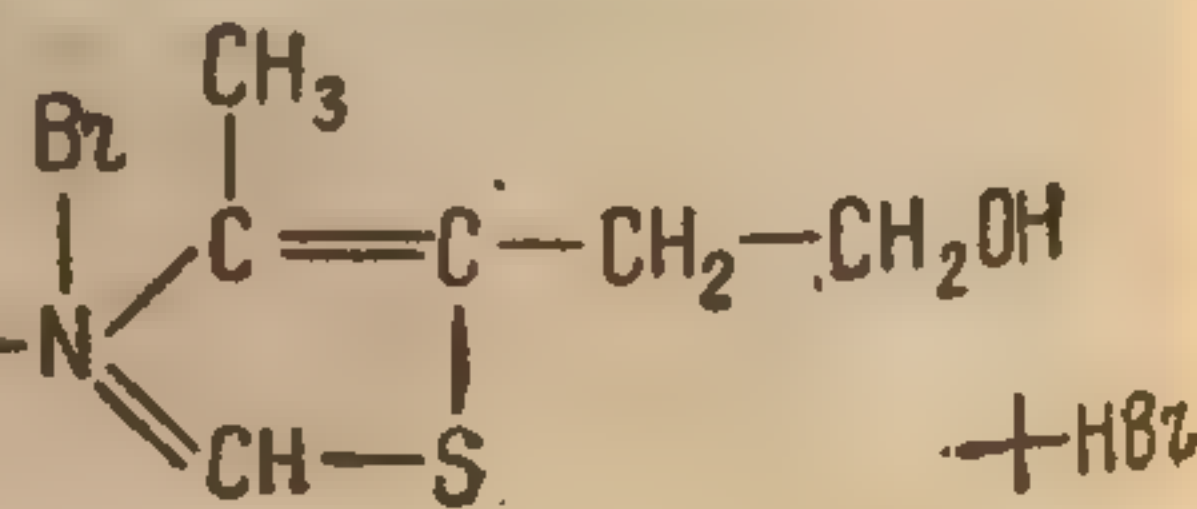
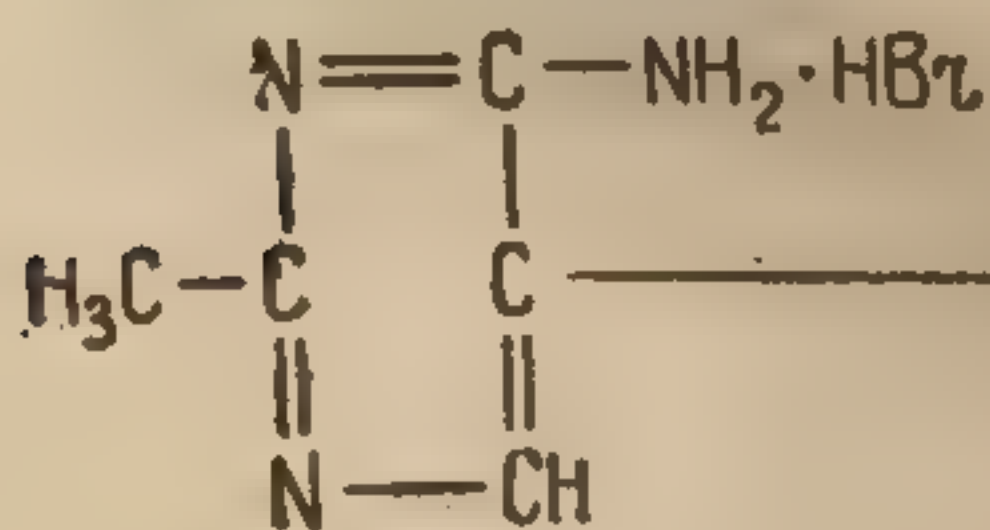
Для конденсации были использованы два синтетически полученных вещества:



2-метил-4-амино-5-бромо-метил-пиримидин-дигидробромид



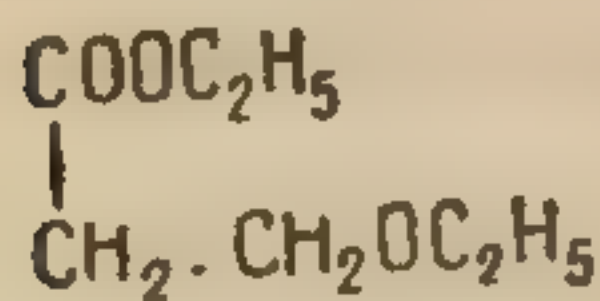
4-метил-5β-окси-этил-тиазол



Бромид-гидробромид тиамина

Полученный таким способом бромид-гидробромид витамина В₁ переводится в хлорид-гидрохлорид обработкой хлористым серебром (88) или другими способами.

Синтез первого компонента — пиримидина, необходимого для воспроизведения молекулы тиамина, осуществлен разными методами (88, 89), в одном из которых (88) за исходные продукты были взяты этиловый эфир муравьиной кислоты HCOOC_2H_5 и эфир β-этоксипропионовой кислоты:



Синтез второго компонента молекулы тиамина-тиазола был произведен путем конденсации тиоформамида: HCSNH_2 с хлорацетопро-

Cl

пиловым алкоголем: $\text{CH}_3\text{COSCCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (85, 89).

Гидрохлорид витамина B_1 кристаллизуется из водно-спиртового раствора бесцветными иглами моноклинической системы, с точкой плавления при $248\text{--}250^\circ\text{C}$ (88, 90). Эти кристаллы хорошо растворяются в воде, значительно хуже в крепком этиловом алкоголе и совершенно нерастворимы в эфире, хлороформе и других органических растворителях (91).

Спектр поглощения гидрохлорида витамина B_1 зависит от концентрации в растворе ионов водорода: в нейтральной и щелочной среде хорошо выражены две полосы поглощения в области 235 и 267 $\text{m}\mu$; в кислой же среде установлена только одна полоса — между 245 и 247 $\text{m}\mu$ (73—76, 93).

Гидрохлорид витамина B_1 в сильно кислой среде устойчив и выдерживает нагревание до 120°C , в нейтральной же и щелочной среде он весьма чувствителен к нагреванию (73, 76, 94—96).

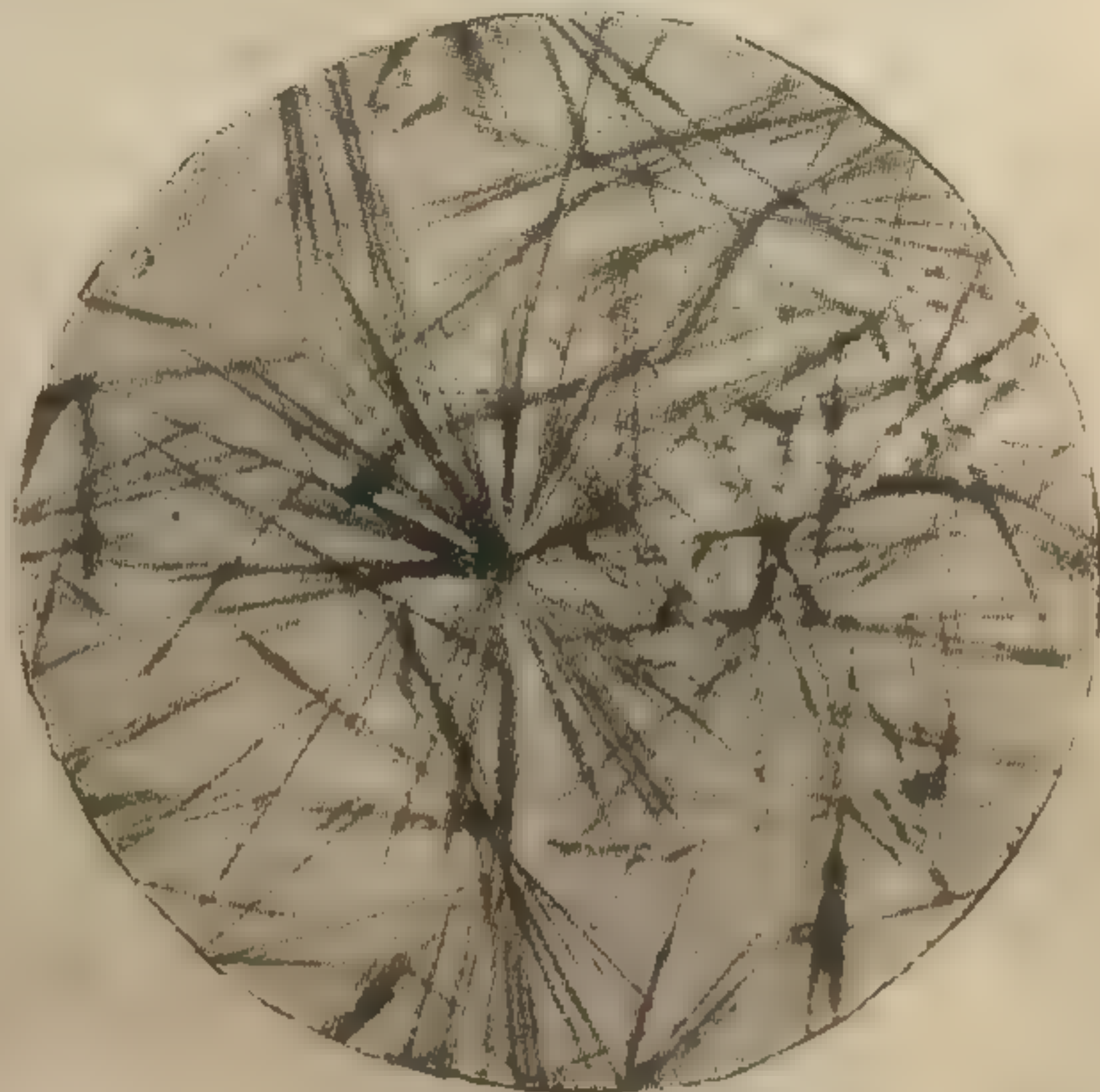


Рис. 1. Кристаллы гидрохлорида тиамин (витамина B_1)

(из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946)

3. БИОСИНТЕЗ ВИТАМИНА B_1

Витамин B_1 в природе синтезируется растительными клетками. Этот синтез совершается в зеленых частях высших растений, а также многочисленными видами микроорганизмов, не обладающих хлорофиллом. Однако существует ряд растительных форм, не способных к синтезу тиамин и находящихся в зависимости от содержания его в питательной среде. Между двумя этими крайними полюсами размещаются разнообразные промежуточные формы, способные синтезировать только какую-либо часть молекулы тиамин или создавать молекулу в целом при условии поступления из питательной среды компонентов, необходимых для осуществления этого синтеза. Эта частично ограниченная способность к синтезу тиамин присуща многим видам растительных организмов, относящимся к разным систематическим группам. Можно наметить несколько типов по их способности к той или иной степени к синтезу витамина B_1 (97—99):

- 1) организмы, синтезирующие тиамин;
- 2) организмы, синтезирующие только тиазол и нуждающиеся в пиримидине;

- 3) организмы, синтезирующие только пиримидин и нуждающиеся в тиазоле;
- 4) организмы, не синтезирующие ни тиазол, ни пиримидин и нуждающиеся в притоке извне того и другого компонента для создания молекулы тиамин;
- 5) организмы, не способные синтезировать тиамин или его компоненты и нуждающиеся в притоке тиамин из питательной среды.

К первому типу организмов, синтезирующих тиамин, относятся высшие зеленые растения, создающие пиримидин и тиазол и осуществляющие конденсацию их в тиамин. Той же самой способностью обладают многочисленные бактерии (например: *B. Coli*, *B. smegmatis*, *B. Timoty*, *B. moelleri*, *B. adgerens*, *B. subtilis*, *B. mycoides*, *B. vulgatus*, *B. mesentericus*, *B. lactos aerogenes*, *Vibrio alcaligenes* и др. (99); грибки (например: *Mucor hiemalis*, *Absidia repens*, *Absidia orchidis* и др.) (99) и некоторые другие виды растительных организмов.

Примером второго типа организмов, синтезирующих только тиазол, может служить ряд видов грибков: *Schizophyllum commune*, *Parasitella simplex*, дрожжевая клетка *Rhodotorula rubra* и другие (99).

Упомянутая *Parasitella simplex* прекрасно растет на синтетической среде при добавлении в нее тиамин. Когда же вместо тиамин в синтетическую среду добавляется только пиримидин, организм также хорошо осуществляет рост, но продукция сухого вещества уменьшается приблизительно на одну четверть. Это явление, повидимому, объясняется тем, что *Parasitella simplex* способна продуцировать тиазол только в количестве, которое лимитирует синтез тиамин, когда в питательную среду добавляется пиримидин.

Примером третьего типа организмов, синтезирующих только пиримидин, служат флагеллаты *Polytoma ocellatum* и *P. Caudatum* и грибок *Mucor Ramanianus* (99).

К четвертому типу организмов, требующих для синтеза тиамин в готовом виде тиазол и пиримидин, могут быть отнесены грибки *Phycomyces* и некоторые бактерии, например: *Staphylococcus aureus*.

Пятый тип организмов, совершенно не способных синтезировать тиамин и требующих его притока в готовом виде, образуют многочисленные виды грибков, бактерий, флагеллат и других растительных форм (например, *Phytophthora cinnamomi*, *Melanconium betulinum*, *Trichophyton interdigitale*, *Saccharomyces cervisiae*, *Bacterium acetylcholini*, *Strigomonas Oncopelti*, *St. fasciculata* и др.) (98, 99).

Как указано выше, зеленые растения в отношении тиамин являются аутотрофами, т. е. способны его синтезировать. Однако эта способность зависит от ряда внешних факторов. Например, проростки гороха на восьмой день произрастания в условиях нормального освещения содержат значительное количество тиамин. В случае же произрастания в темноте, запас тиамин создается в два с половиной раза меньше (100).

Культура зеленой водоросли *Nematococcus pluvialis*, воспитываемая на искусственной питательной среде, на свету синтезирует

тиамин. В темноте же она теряет эту способность к синтезу и прекращает рост. В этих условиях искусственное добавление тиамин к питательной среде восстанавливает рост культуры (101).

Внешние факторы оказывают влияние и на биосинтез отдельных компонентов тиамин. Грибок *Phytium Butleri* не способен синтезировать пиримидин, если культивируется на питательной среде, которая помимо других составных частей включает в себя 16,4 г минеральных солей на литр. Если же концентрация минеральной части среды уменьшается в 10 раз, организм этот успешно осуществляет синтез пиримидина (102).

Красная дрожжевая клетка *Rhodotorula rubra* при культивировании на очищенной от тиамин среде, содержащей глюкозу, не может синтезировать пиримидин и требует его для своего роста. При замене же ■ питательной среде глюкозы на глицерин организм осуществляет синтез пиримидина (103).

Отдельные части и органы высших растений не в одинаковой степени обладают способностью к синтезу тиамин. В то время как листья являются аутотрофами, корни зависят от притока готового тиамин из зеленых частей растения. Однако эта зависимость не является абсолютно полной, так как корни могут синтезировать тиамин, если им доставляются в готовом виде компоненты, необходимые для осуществления этого синтеза.

Так, корни томата совершенно самостоятельно синтезируют пиримидин, но не способны создавать тиазол. Если тиазол доставляется корням в готовом виде, они воспроизводят полную молекулу тиамин (104, 105). Корни же гороха в обычных условиях питания культуры не могут синтезировать ни пиримидин, ни тиазол, но способны конденсировать доставляемые в готовом виде эти вещества в молекулу тиамин (106). Если же в питательную среду культуры корней гороха добавлять вещества, из которых производится *in vitro* синтез тиазола, а именно: тиоформамид и хлорацетопропиловый алкоголь, корни создают тиазол и при условии притока извне готового пиримидина — синтезируют всю молекулу витамина B₁ (107).

Процесс синтеза тиамин ■ растительных организмах и в частности конденсация тиазола с пиримидином происходит, вероятно, при участии специфического фермента, который еще не удалось обнаружить. Этот гипотетический фермент было предложено называть тиаминазой (107) или аневриназой (99).

Если этот фермент действительно существует, то его действие не связано с наличием хлорофилла. Из вышеприведенного материала видно, что синтез тиамин или его компонентов совершается клетками зеленых частей растений, а также организмами, не имеющими хлорофилла.

В отличие от растений, животные лишены способности синтезировать витамин B₁. Млекопитающие (например, крыса) требуют постоянного притока тиамин с пищей. Они не могут осуществлять синтез этого вещества, даже при условии доставки им готовых компонентов: тиазола и пиримидина. Птицы же (например, голубь) не

менее остро нуждаются в притоке витамина В₁ с пищей, однако им присуща способность создавать этот витамин путем конденсации тиазола и пиримидина, доставляемых в их организм в готовом виде (108, 109).



Т а б л и ц а II. Изменение степени роста изолированных корней томата в зависимости от концентрации тиамина в питательной среде.
Цифры на таблице обозначают количество тиамина в гаммах на 40 см³ питательной среды (из Schopfer, Plants a. Vitamins, 1945).

4. СТАНДАРТЫ ВИТАМИНА В₁

На международной конференции, организованной Лигой наций в Лондоне в июне месяце 1931 г. за международный стандарт для витамина В₁ был принят продукт адсорбции витамина В₁ из рисовых отрубей, приготовленный в медицинской лаборатории в Батавии по методу Зейделя и по описанию, данному Янзенем и Донатсом (110).

Интернациональная единица В₁. За международную единицу принята активность навески в 10 мг интернационального стандарта, полученного из отрубей риса. Она равна 2—4 единицам Шермана и Чэс (110, 111, 112).

По Шерману — Чэс под единицей витамина В₁ понимается то его количество, которое при ежедневном скармливании (шесть раз в неделю) у подопытных (стандартных) крыс, лишенных в диете витамина В₁, обеспечивает прирост веса тела на 3 г в неделю в продолжение восьминедельного испытательного периода. После выделения химически чистого кристаллического препарата тиамин и после осуществления его синтеза международная единица приравнена к навеске бесцветных моноклинических кристаллов гидрохлорида витамина В₁ с точкой плавления 246—247°C, равной 3 гаммам (113).

5. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА В₁

Наиболее богатыми источниками витамина В₁ являются зерновые продукты и дрожжи. Рис коричневый в 100 г содержит 110 единиц Шермана. В полированном же рисе содержание этого витамина равно нулю. В отрубях риса было найдено 600 единиц витамина В₁ на 100 г (110).

Пшеница более богата витамином В₁, чем рис. В цельном зерне найдено 150 единиц, в отрубях — 200 единиц в 100 г. Зародыши зерна являются одним из самых богатых источников витамина В₁. В 100 г зародышей содержится до 1200 единиц тиамин (110). Однако содержание в зернах злаков витамина В₁ подвержено известной вариации. Эта вариация в частности может зависеть от условий произрастания растения. Было доказано (114), что зерна пшеницы, выращенной на почве, удобренной свиным навозом, во много раз богаче витамином В₁, чем те же зерна, полученные с участка, обработанного минеральными удобрениями.

В овсе было найдено 135 единиц, в то время как рожь равноценна по содержанию витамина В₁ рису: в 100 г цельного зерна содержится 110 единиц витамина (110).

Бобы варьируют в пределах от 250 до 1000 единиц витамина В₁ на 100 г сухого веса. Горох сухой содержит 140 единиц, в то время как в зеленом горохе было найдено около 50 единиц витамина В₁ (110).

Одним из хороших источников антиневритического витамина следует считать зерно гречихи, в 100 г сухого веса которого содержится до 250 единиц витамина В₁ (110).

Кукуруза сладкая, белая и желтая в сухом виде содержит до 130 единиц. Мука, полученная из семян хлопка, является весьма богатым источником витамина B_1 . На 100 г ее приходится не менее 470 единиц тиамин.

Земляной орех содержит 650, а орех каштана 110 единиц, лесной орех около 220 единиц на 100 г.

Среди овощей и корнеплодов имеются источники витамина B_1 среднего достоинства. Картофель содержит 40 единиц на 100 г веса, в то время как морковь около 50 единиц. Капуста по своему богатству витамином B_1 приблизительно равноценна моркови.

Зеленые листья салата-латука несколько беднее капусты по содержанию аневрина, но все же могут считаться достаточным источником этого вещества. На 100 г латука приходится около 35 единиц витамина B_1 .

Среди животных продуктов на одно из первых мест по содержанию витамина B_1 следует поставить желток куриного яйца, содержащего до 150 единиц. Белок же полностью свободен от тиамин. Почки и сердце быка и барана в свежем состоянии имеют обычно запас витамина B_1 , достигающий до 88 единиц на каждые 100 г веса продукта. Мясо быка, в отличие от свинины, которая почти лишена тиамин, содержит до 75 единиц витамина B_1 (110).

Особое внимание, как источник витамина B_1 , заслуживает коровье молоко, которое круглый год, независимо от достоинства кормов, поедаемых коровой, сохраняет приблизительно на одном уровне содержание тиамин (115). В 100 см³ молока содержится 20 единиц витамина B_1 . В сухом молоке на 100 г приходится не менее 150 единиц тиамин (110).

Дрожжи являются одним из самых богатых источников этого вещества. Дрожжи пивные содержат больше витамина B_1 , чем дрожжи пекарские. В пивных дрожжах найдено почти в 7 раз более тиамин (116), чем в пекарских (117).

Многие виды бактерий продуцируют значительные количества тиамин. Среди бактерий вид *Flavobacterium vitarumen*, населяющий желудок жвачных животных, играет существенную роль в обогащении тиамином пищевых продуктов животного происхождения (118). Деятельностью этой бактерии объясняется тот факт, что коровье молоко всегда содержит тиамин.

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА B_1

Биологическое значение витамина B_1 крайне велико. Это вещество является составной частью кофермента кокарбоксилазы, без которого не может нормально осуществляться углеводный обмен, присущий самым разнообразным видам живых существ. Растения и животные постоянно испытывают потребность в тиамине, которая в одних случаях удовлетворяется за счет синтеза, осуществляющегося в самом организме, в других — путем усвоения витамина B_1 из пищевых продуктов или за счет поступления его из питательной среды (микроорганизмы).

Биосинтез тиамина протекает только в клетках растительных форм, причем высшие и низшие растения, независимо от содержания хлорофилла, способны создавать молекулу витамина B_1 . Однако имеются многочисленные представители различных видов грибов, бактерий водорослей и других систематических групп, которые не синтезируют тиамин и для своей жизнедеятельности требуют его присутствия в питательной среде.

Недостаток тиамина в питательной среде растительных организмов, лишенных способности синтезировать это вещество, вызывает однотипную реакцию — прекращение роста.

Еще в 1870 году Рула (119) добился хорошего развития культуры грибка *Aspergillus niger* на синтетической питательной среде, содержащей источник азота, минеральные соли и сахар или органические кислоты как источник углерода. Однако автор убедился в том, что добавление к этой среде экстракта из дрожжей обеспечивает более интенсивный рост культуры. Более поздние исследования, проведенные на синтетических питательных средах, составленных из особо очищенных продуктов, показали, что практически невозможно добиться нормального роста культуры микроорганизмов, если к питательной среде не добавляются необходимые для роста агенты, находящиеся в естественных питательных продуктах. Успех же Рула (119) в опытах выращивания *Aspergillus niger* на очищенной среде был, повидимому, обусловлен примесями ростовых факторов, находившихся в сахаре (120).

Грибок *Phycomyces Blakesleeanus* хорошо растет на средах, приготовленных из естественных продуктов, содержащих экстракт из солода или дрожжей. Однако его рост полностью прекращается на синтетической среде, составленной из чистой глюкозы, минеральных солей и аспарагина. Достаточно включить в питательную среду тиамин, как рост и развитие восстанавливаются до нормальных пределов (121, 122).

В спорах *Phycomyces* сосредоточен очень незначительный запас тиамина, которого хватает только для обеспечения самых первых стадий развития. Посев спор на очищенную от витамина B_1 питательную среду ведет к прорастанию их до стадии коротких зародышевых трубок, дальнейшее же развитие невозможно до тех пор, пока культура не будет снабжена необходимым количеством тиамина (99). Та же зависимость развития от наличия витамина B_1 наблюдается у ряда других представителей грибов того же рода *Mucoraceae*, а именно: у *Mucor Ramannianus*, *Absidia ramosa*, *Parasitella simplex*.

В то же время многие близкие виды (*Mucor hiemalis*, *Absidia repens* и др.) прекрасно растут на синтетических питательных средах, очищенных от витамина B_1 . Экстракты из этих культур содержат тиамин, что явно свидетельствует о наличии синтеза его у перечисленных видов грибов (99).

Наряду с этим многочисленные представители различных систематических групп грибов, относящихся к Фикомицетам, Оомицетам, Зигомицетам, Базидомицетам и другим [например, *Phythium*

Butleri (123), *Phytophthora cinnamoni*, *P. parasitica* (124), *Phycomyces Blakesleeanus*, *Mucor Ramannianus* (99), *Sphaerulina trifolii* (123), *Saccharomyces cervisiae* (125), *Helvella infula* (126), *Tilletia tritici* (127), *Ustilago violacea* (128), *Schizophyllum commune* (123), *Torula Laurentii* и *T. fermentati* (129) и многие другие] (см. 99) не могут развиваться на питательных средах, очищенных от тиамин.

Многие виды водорослей также неспособны произрастать на среде, очищенной от витамина B_1 , который является для них жизненно необходимым фактором роста. Это доказано для таких форм, как *Euglena gracilis* и *E. viridis* (101), *Polytoma ocellatum* и *Polytoma Caudatum* (228), *Chlamydomonas orbicularis* (101), *Uronema gigas* (101), *Chlorogonium tetragamum* (101) и многие другие виды (см. 99). Но так же, как и у грибов, среди водорослей имеются многочисленные представители различных систематических групп, которые обеспечивают себя тиамином за счет синтеза, совершающегося в их организме.

Бактерии, как правило, синтезируют тиамин и только очень немногие виды в той или иной степени нуждаются в его притоке из питательного субстрата; среди них *Propionibacterium pentosaceum* (229), *Staphylococcus aureus* (230, 231) и *Rhizobium* (99), культуры которых прекращают рост на среде, лишенной витамина B_1 .

Особый интерес представляет вопрос о роли витамина B_1 в организме высших растений, синтезирующих его. Первые стадии развития зародыша высших растений находятся в полной зависимости от питательных веществ, сосредоточенных в семядолях. Каково же значение тиамин в осуществлении процесса развития?

Техника культивирования изолированных от семядолей зародышей настолько усовершенствована, что позволяет выращивать взрослые плодоносящие формы в стерильных условиях, на синтетической среде, состав которой точно известен (99, 130).

Для обеспечения развития зародыша, изолированного от семядолей, рекомендуется один из следующих вариантов питательной среды: сахарозы 250 весовых частей, KNO_3 —2 ч., KH_2PO_4 —2 ч., $Ca(NO_3)_2$ —9 ч., $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ —2 ч., $FePO_4$ —0,015 ч., $Na_2B_4O_7$ —0,000001 ч., $ZnSO_4$ —0,000001 ч. и ростовые факторы (99).

Экспериментируя с изолированными зародышами гороха, Кёгль с сотрудниками (131) установил, что хороший темп развития наблюдается только при добавлении к синтетической среде экстракта из семядолей гороха или из дрожжей. Анализ этого явления показал, что для развития зародыша гороха и для роста стебля и корней необходимы два вещества: биотин и тиамин. Максимальный рост стеблей был достигнут при добавлении к 10 см³ питательной среды 0,2 гаммы биотина и 2,0 гамм тиамин. Добавление одного биотина повышало рост стебля, но не оказывало положительного влияния на рост корней. В то же время один тиамин в дозах от 0,008 до 0,4 гаммы на 10 см³ среды стимулировал рост корней, оказывая сравнительно слабое действие на рост стебля. Комбинация же того и другого вещества повышала продукцию сухого вещества по сравнению с контролем

более, чем на 60%. Из этих результатов ясно, что биотин и тиамин одинаково необходимы для развития зародыша, но каждое из этих веществ влияет на развитие разных органов молодого растения.

Боннер и Гринн (100) также установили, что добавление тиамина к среде, на которой прорастают семена растений, благотворным образом отражается на росте и накоплении сухого веса. При проращивании семян *Ceratonia siliqua* на песке авторы наблюдали, что через 12 месяцев подопытные растения, получающие тиамин, были в два раза выше контрольных растений. На других видах растений было установлено подобного же характера благотворное влияние тиамина, более резко выраженное на культурах, выращиваемых на естественной почве, чем на песке. Накопление сухого вещества за вегетационный период у подопытных экземпляров *Brassica alba* достигало 453% по сравнению с контролем. Максимальный эффект был получен при концентрации тиамина, достигающей 0,01 мг на литр питательного раствора. Добавленный к питательному раствору витамин B₁ аккумуляровался у подопытных растений в листьях. При этом только те растения положительно реагировали на добавляемый в почву тиамин, которые в естественных условиях содержат его в листьях в незначительном количестве, не превышающем 6 мг на килограмм сухого веса. Такие растения, как томат и горох, в листьях которых содержание тиамина достигает 18 и 13 мг на килограмм сухого веса соответственно, не реагируют на искусственное повышение концентрации тиамина в почве, на которой они произрастают.

Эти исследования Боннера и Гринн были повторены некоторыми авторами (132—137), которым однако не удалось получить аналогичных результатов.

Подобно изолированному зародышу, корни растений, отделенные от стебля, могут культивироваться на синтетической питательной среде в течение продолжительного времени, при условии достаточно частой смены питательного раствора, содержащего минеральные соли, глюкозу и дрожжевой экстракт (138—142). В этих условиях отрезки корней *Zea Mays*, длиной от одного и более сантиметров, *in vitro* сохраняли делящиеся клетки, росли в длину и давали боковые ответвления (138). В опытах на корнях томата было установлено, что дрожжи могут быть заменены в питательной среде чистым тиамин (143, 144), который оказывает заметное стимулирующее влияние на рост даже при разбавлении 1 : 40 000 000 000 000 (145).

Стимуляция роста корня томата достигалась не только добавлением к питательной среде тиамина, но и составных частей его молекулы, т. е. пиримидина и тиазола, причем тиазол один без пиримидина обладал активностью, почти равной тиамину. Такое же исследование было проведено на горохе, для корней которого тиамин также является мощным стимулятором роста (146). Рост культуры корней гороха подобно корням томата обеспечивался и при замене тиамина на пиримидин с тиазолом. В отличие же от томата, один тиазол без пиримидина не оказывал никакого стимулирующего действия на рост

корней гороха. Корни гороха не способны синтезировать ни тиазол, ни пиримидин, но осуществляют синтез тиамина при наличии двух этих необходимых компонентов. Корни же томата не способны синтезировать тиазол, но осуществляют синтез пиримидина, вследствие чего добавление к питательной среде тиазола обеспечивает полностью синтез молекулы тиамина.

Как бы ни была высока дозировка тиамина, рост культуры корней, хотя и будет значительно выше контроля, никогда не достигает того уровня, который присущ культурам, получающим добавление к питательной среде экстракта из дрожжей (141, 142). Этот факт свидетельствует, что тиамин является не единственным фактором роста, необходимым для развития корня, и что дрожжи содержат помимо тиамина какие-то другие агенты, также являющиеся факторами роста для данного вида культуры. К числу последних относятся пиридоксин (витамин В₆) (145, 150) и отчасти никотиновая кислота (фактор Р-Р) (147, 150). Однако удельный вес двух этих факторов стимуляции роста корней значительно менее тиамина. Тиамин является основным фактором роста корней для всех изученных в этом отношении растений; пиридоксин и никотиновая кислота, повидимому, потребны только для более ограниченного числа видов (148, 149, 150).

Пыльца является гетеротрофом, так как она способна развиваться только за счет тканей пестика. Но в то же время многие виды пыльцы богаты ростовыми веществами, в частности тиамином (151, 152).

Бринк (153), изучая культуру пыльцевых трубок на искусственной среде, обнаружил, что дрожжевой экстракт стимулирует рост.

Позже было установлено, что тиамин, повышает процент прорастания пыльцы *Carica quercifolia* (154, 155).

Анализ имеющихся материалов дает основание сделать вывод, что самые разнообразные представители растительного мира не могут нормально расти и развиваться при недостатке витамина В₁. Эта потребность в тиамене удовлетворяется или за счет происходящего биосинтеза, или путем усвоения его из питательной среды.

У животных форм недостаток тиамина вызывает сложную реакцию, характер которой варьирует в зависимости от вида организмов.

Для таких животных форм, как простейшие, ризопода — *Acanthamoeba castellanii* и цилиата *Glaucocystis piriformis*, тиамин является жизненно необходимым фактором (99, 156).

У насекомых, процесс индивидуального развития которых отличается особо сложной формой, при недостатке в питательной среде витамина В₁ наблюдается не только задержка роста, но и нарушение последовательной смены стадий метаморфоза.

После того как удалось разработать методы воспитания насекомых в асептических условиях, было показано (157), что плодовая мушка *Drosophila melanogaster* в отсутствии бактерий может нормально развиваться и плодиться в течение ряда генераций на питательной среде, составленной из 250 частей казеина, 235 рисового крахмала,

160 сахара, 80 жира, 15 солевой смеси Макколлема, 75 агар-агара, 375 сухих пекарских дрожжей и 10 000 частей воды.

При удалении из питательной среды источника тиамина — дрожжей наблюдалось уменьшение процента окукливания личинок, отсутствие превращения во взрослую форму и другие нарушения. Все эти явления устранялись введением в питательную среду витамина B_1 и следов витамина B_2 . Такие же результаты были получены и на других видах насекомых: на малом мучном хрущаче (*Tribolium confusum*), амбарной огневке (*Ephestia kuehniella*), точильщике (*Anabium*), мясной мухе (*Lucilia sericata*) и на некоторых других формах.



Рис. 2. Полиневрит (бери-бери).
Контрактура кистей рук.

(из Bicknell a. Prescott., The Vitamins
in Medicine, 1946)

В экспериментах с синей мухой (158) стерильные личинки воспитывались в асептических условиях на простерилизованной крови. Рост и метаморфоз наблюдались только в случае добавления к питательной среде витамина B_1 (в виде экстракта Питерса) в комбинации с другими веществами, полученными из дрожжей.

У позвоночных животных и человека отсутствие притока витамина B_1 вызывает сложный симптомокомплекс. Развивающийся патологический процесс распадается на несколько стадий. Начинается он с (a) истощения запасов тиамина в тканях, что приводит к (b) нарушению в организме биохимических процессов. Последнее оказывает отрицательное влияние на (c) функцию органов и тканей и завершается (d) анатомическими изменениями (159, 160). Первые функциональные нарушения, вызываемые избытком

пировиноградной кислоты в тканях, у разных видов позвоночных животных (у крыс, мышей, голубей, кур и др.) обычно проявляются через три — четыре недели острого недостатка в пище витамина B_1 .

В экспериментах со здоровыми людьми было установлено (161), что питание полноценной пищей, не содержащей комплекса витаминов B, через три — четыре недели приводит к появлению первых симптомов, указывающих на недостаток в организме тиамина.

Классической формой авитаминоза B_1 у птиц, млекопитающих и человека считается полиневрит, сопровождающийся нарушением функции эндокринных желез, сердца, пищеварительного тракта, мышц и других органов и тканей (3, 6, 112, 113, 162). Однако характер патологического процесса, возникающего на почве недостатка в организме тиамина варьирует, во-первых, в зависимости от степени

остроты этого недостатка и, во-вторых, от видовых особенностей организма.

Острый недостаток тиамина у крыс приводил к дегенеративным изменениям только в немногих нервных волокнах. В то же время в нервах подопытных животных, погибших без каких-либо нейромускулярных симптомов, типичных для острого авитаминоза, была обнаружена более резкая дегенерация миэлина и аксонов (163). Это явление наблюдается не только у крыс, но и у голубей, собак (164, 165) и кошек (166, 167). У собак (168), получавших в продолжение значительного срока времени субминимальные дозы тиамина, наблюдались спазмы и отсутствие рефлекса в задних ногах, неустойчивость и связанное с ней шатание и рвота. Гистологическое изучение нерв-

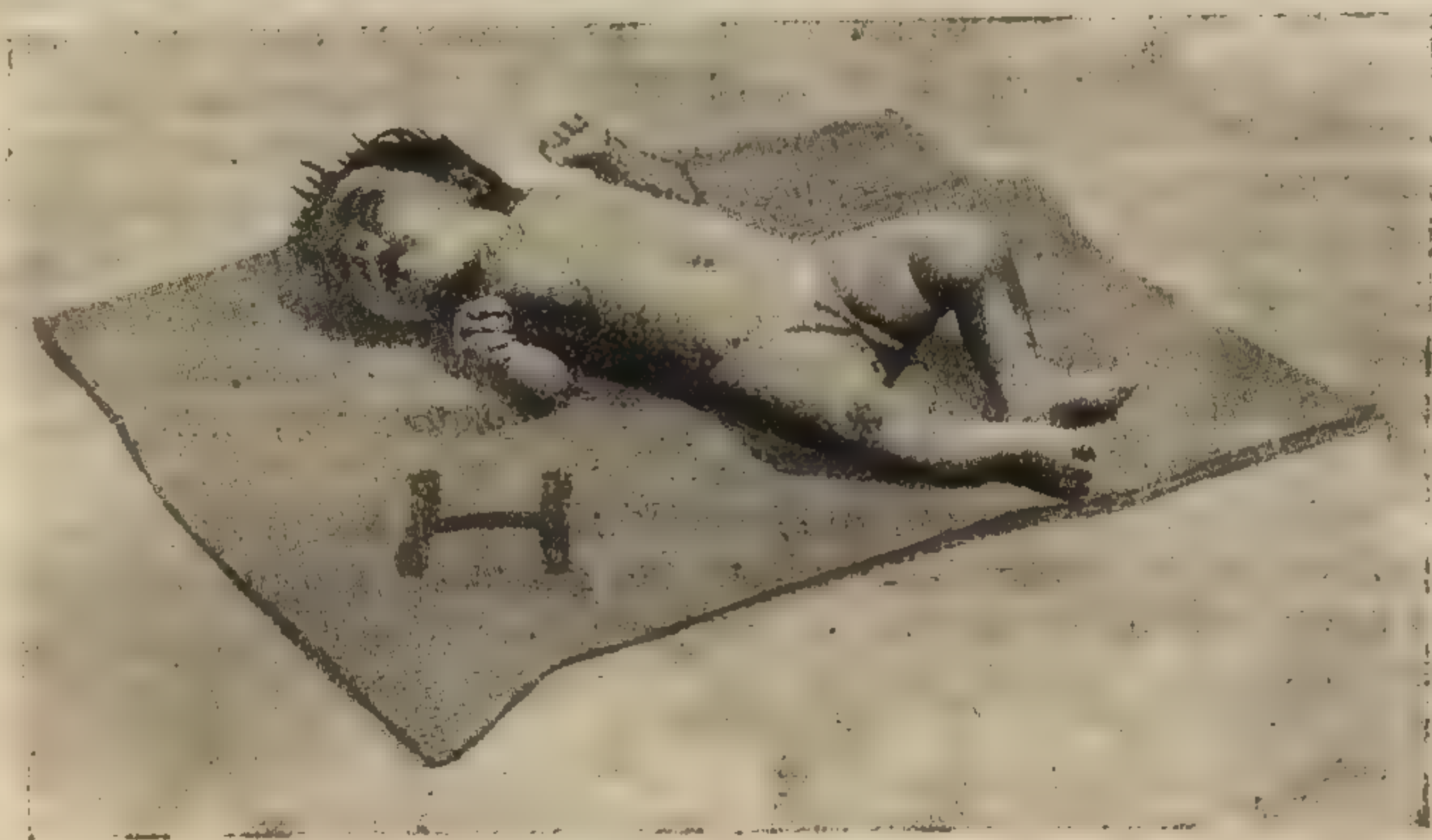


Рис. 3. Полиневрит (бери-бери) у ребенка.
(из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946)

ной системы показало дегенерацию миэлина как в периферических нервах, так и в задних столбах спинного мозга. У мышей при полном исключении из диеты тиамина гибель наблюдалась в срок между 19 и 31 днем опыта, без каких-либо признаков полиневрита. Хронический же недостаток в пище витамина B_1 обеспечивал более длительную выживаемость подопытных животных и проявление ярких симптомов полиневрита (169).

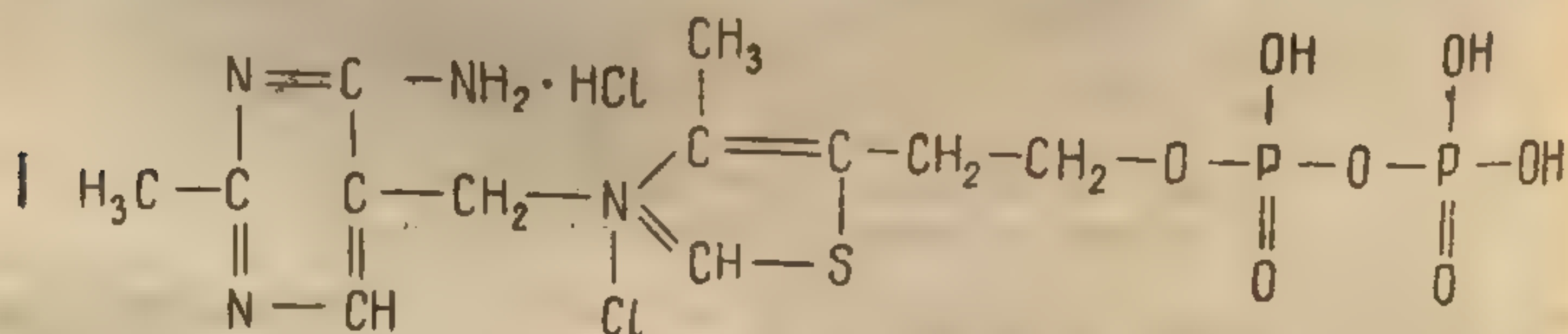
Существует некоторая разница в характере реакции на острый недостаток тиамина у голубей и цыплят (170).

При остром недостатке тиамина у голубей проявляется незначительная дегенерация миэлина в периферических нервах и в спинном мозгу, в то время как у цыплят при остром недостатке тиамина эти патологические явления отсутствуют. При хроническом же недостатке тиамина у того и другого вида птиц проявляется дегенерация миэлина в периферических нервах, а также дегенерация спинного мозга.

7. МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА В₁

Еще в 1911 г. Н е у б е р г и К а р ц а г (171) открыли в дрожжах фермент, который осуществлял декарбоксилирование пировиноградной кислоты до уксусного альдегида и углекислоты. В 1932 г. было доказано, что для проявления действия этого фермента необходимо присутствие кофермента-кокарбоксилазы, найденного в дрожжах и некоторых животных тканях (172—174). В организме животных уровень содержания кофермента оказался непостоянным и находился в зависимости от состава диеты: кормление рационом, очищенным от комплекса витаминов В, приводило к значительному понижению содержания кокарбоксилазы в тканях подопытных животных (175). В то же время ткань головного мозга голубей при авитаминозе В₁, в отличие от мозга здоровых птиц, оказалась в известной степени насыщенной пировиноградной кислотой. В опытах *in vitro* было установлено, что добавление тиамин к мозгу, содержащему пировиноградную кислоту, приводит к освобождению ткани от этой кислоты. На основании перечисленных фактов П и т е р с (176—179) пришел к заключению, что витамин В₁ имеет непосредственное отношение к процессу обмена пировиноградной кислоты и, повидимому, является составной частью простетической группы фермента, декарбоксилирующего пировиноградную кислоту.

Этот вывод подтвердился, когда в 1937 г. Л о м а н и Ш у с т е р (180) выделили в кристаллической форме гидрохлорид кокарбоксилазы из дрожжей и доказали, что он является пирофосфорным эфиром витамина В₁ (I)



*Кокарбоксилаза или пирофосфорный эфир
тиамина (дифосфотиамин)*

В 1940—41 гг. карбоксилаза была получена из пекарских дрожжей в химически чистом состоянии и виде дифосфотиамин — магний — протеинового соединения (181—183). Молекулярный вес протеиновой части был установлен равным 75 000. Присутствие в ферменте металла, повидимому, необходимо для соединения протеина с простетической группой. Без ионов магния или марганца карбоксилаза не проявляет активности (180).

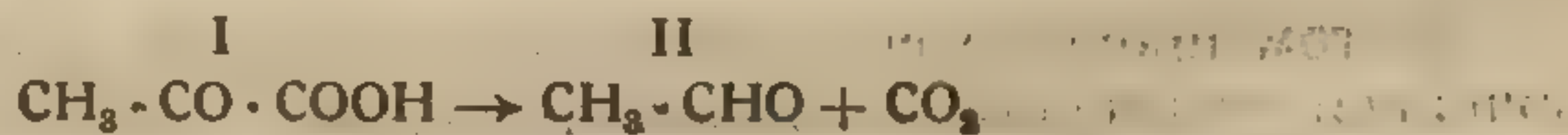
П и т е р с с сотрудниками (184, 186) в 1936—38 гг. окончательно доказал наличие связи витамина В₁ с обменом пировиноградной кислоты в животном организме. Произведенное определение тиамин и пирофосфата тиамин в тканях голубей и крыс показало, что мозг, мышцы, сердце и печень содержат значительно больше пирофосфата,

чем свободного тиамин. В мозговой ткани и печени тиамин почти полностью был представлен в виде пирофосфорного эфира, в мышцах же и сердце свободный тиамин занимал не более 30% от общего количества активного вещества, находившегося в этих органах (186). При авитаминозе В₁, сопровождавшемся нервными явлениями, в мозговой ткани голубя было найдено в среднем на грамм ткани 0,4 мг дифосфотиамин, против 3,0 мг у нормального голубя. Выдача тиамин животным, пораженным полиневритом, уже через 30 минут вела к значительному накоплению дифосфотиамин в печени (186). Данные П и т е р с а, свидетельствующие, что в животных тканях витамин В₁ представлен преимущественно в виде пирофосфорного эфира тиамин, были подтверждены многочисленными исследованиями (187—191). Ткань печени *in vitro* является наиболее активной в осуществлении процесса фосфорилирования тиамин, в то время как мозг и мышцы обладают этой способностью в очень незначительной степени (192).

Тщательное изучение действия кокарбоксилазы на обмен пировиноградной кислоты на животных тканях в культурах микроорганизмов и тканях растительного происхождения позволило наметить несколько вариантов реакций, осуществляющихся под действием дифосфотиамин на пировиноградную кислоту.

Все имеющиеся исследования согласованно свидетельствуют, что кокарбоксилаза катализирует две основных реакции: декарбоксилирование и карбоксилирование пировиноградной кислоты.

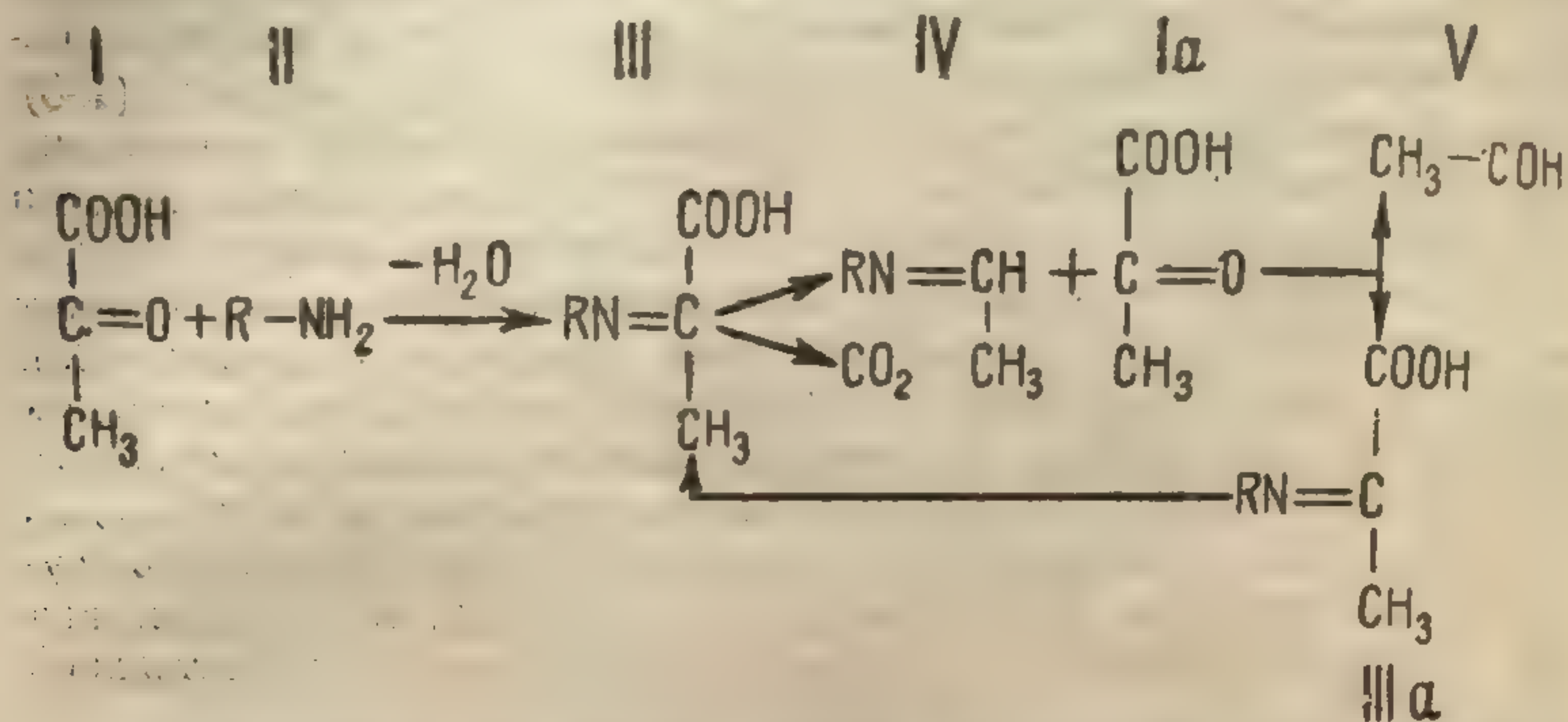
Процесс декарбоксилирования имеет место при алкогольном брожении, осуществляемом дрожжами в анаэробных условиях. В этом случае кокарбоксилаза катализирует реакцию, в результате которой из пировиноградной кислоты (I) образуется уксусный альдегид (II) и углекислый газ (171—174).



Существует предположение (99, 232), что этот процесс начинается реакцией между пировиноградной кислотой (I)* и кокарбоксилазой (II), ведущей к образованию кетоимида пировиноградной кислоты (III). Кетоимид распадается на: CO₂ и производное ацетальдегида (IV). Последний (IV) реагирует с новой молекулой пировиноградной кислоты (Ia), в результате чего возникают уксусный альдегид (V) и кетоимид пировиноградной кислоты (IIIa). Этот циклический про-

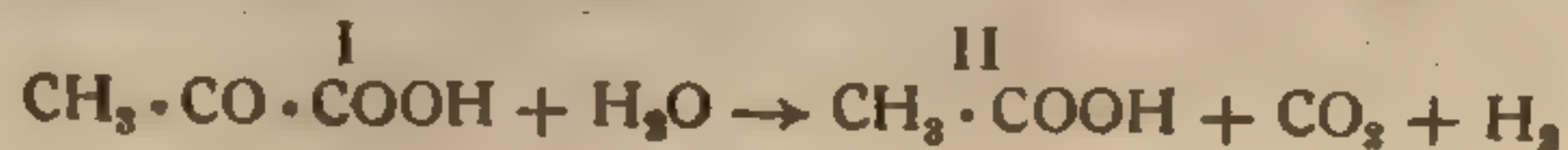
- * I — пировиноградная кислота;
II — кокарбоксилаза — группа NH₂ в пиримидиновом компоненте молекулы;
III — кетоимид пировиноградной кислоты;
IV — производное уксусного альдегида;
V — уксусный альдегид.

цесс повторяется до тех пор, пока вся пировиноградная кислота не будет переведена в CO_2 и уксусный альдегид.



Подтверждение этой схемы Шопфер (99) находит в том, что группа NH_2 в пириимидиновом компоненте молекулы дифосфотиаминна необходима для осуществления процесса декарбоксилирования пировиноградной кислоты. Замещение этой группы ведет к полной потере активности.

Предполагается, что процесс декарбоксилирования пировиноградной кислоты в отсутствие карбоксилазы может осуществляться дегидразой, по отношению к которой пиррофосфорный эфир тиаминна также является коферментом. В этом случае, согласно схеме Л и п м а н а (194—196), реакция сопровождается дегидрированием пировиноградной кислоты (I), ведущим к образованию уксусной кислоты (II) и CO_2 .



В этом процессе существенную роль играет атом водорода, находящийся во втором положении тиазоловой части молекулы дифосфотиаминна. Любое замещение этого атома ведет к потере активности (99).

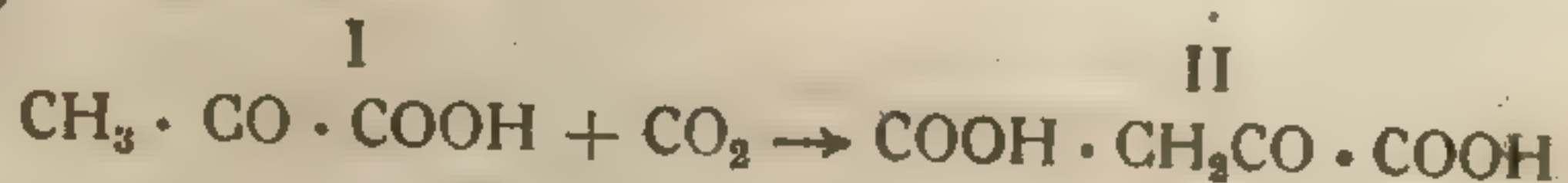
Указанный тип реакции относился к животным тканям (194), в которых до последних лет (193) не была обнаружена карбоксилаза. Весьма возможно, что процесс дегидрирования пировиноградной кислоты связан не только с тиаминпиррофосфатной, но и с аденин-флавиновой ферментативной системой (197).

Реакция иного порядка имеет место в культурах *Staphylococcus aureus*. На питательной среде, содержащей пировиноградную кислоту, стафилококк в анаэробных условиях в присутствии кокарбоксилазы продуцирует молочную кислоту, уксусную кислоту и CO_2 (198, 200, 201).



Это явление рассматривается как процесс дисмутации (198—202), а тиамин причисляется к компонентам дисмутаза.

Катализ реакции карбоксилирования пировиноградной кислоты, осуществляемый кокарбоксилазой, описан для тканей животного и растительного происхождения и для некоторых видов микроорганизмов (203—205). Процесс этот протекает путем присоединения к пировиноградной кислоте (I) CO_2 , с выходом щавелевоуксусной кислоты (II):

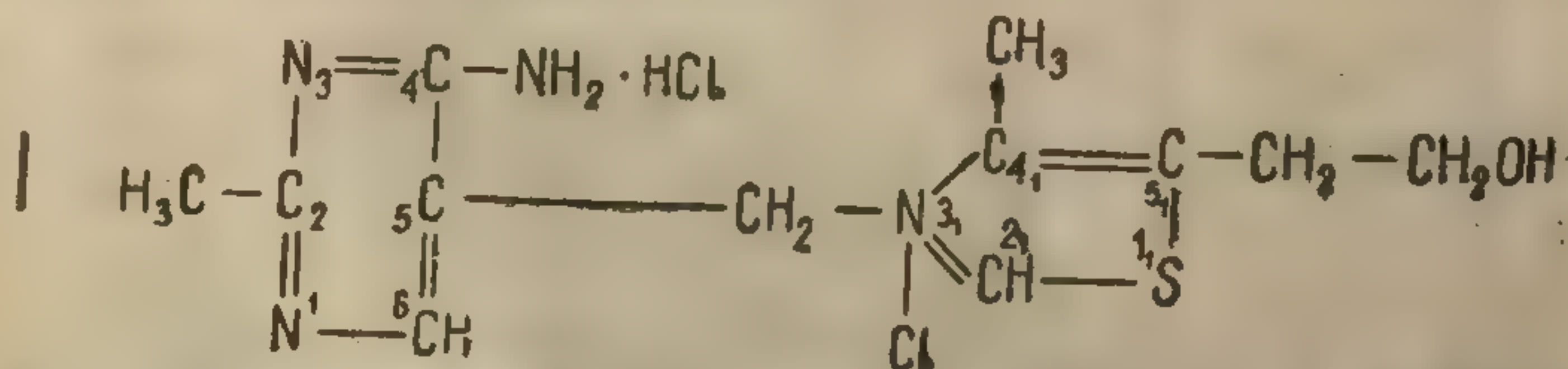


Образующаяся щавелевоуксусная кислота в животном организме немедленно включается в цикл реакций: прежде всего, реагируя с пировиноградной кислотой, она дает выход лимонной кислоте и CO_2 (206, 207). Из лимонной кислоты последовательно образуются сис- аконитовая кислота, α -кетоглутаровая кислота + CO_2 , янтарная кислота + CO_2 , фумаровая кислота, яблочная кислота и, наконец, вновь оксалоуксусная кислота. Последняя, вступая в реакцию с пировиноградной кислотой, начинает новый цикл реакций, совершающихся до полного окисления пировиноградной кислоты (206—207), т. е. до превращения ее в CO_2 и воду (208, 209).

Помимо перечисленных выше типов реакций, совершающихся через посредство дифосфотиамин, разными авторами описан ряд вариантов химического превращения продуктов углеводного обмена под действием кокарбоксилазы. Вышеописанные данные свидетельствуют, что тиамин является необходимой составной частью кофермента, в отсутствии которого не может совершаться обмен пировиноградной кислоты. Как было уже отмечено, действие кофермента, представляющего собою пиродифосфорный эфир витамина B_1 , сводится к катализу двух основных реакций, имеющих место в разных биологических системах: реакции декарбоксилирования и реакции карбоксилирования пировиноградной кислоты. В результате той и другой реакции биологические системы (ткани, клетки или культуры микроорганизмов) освобождаются от пировиноградной кислоты, возникающей в процессе углеводного обмена.

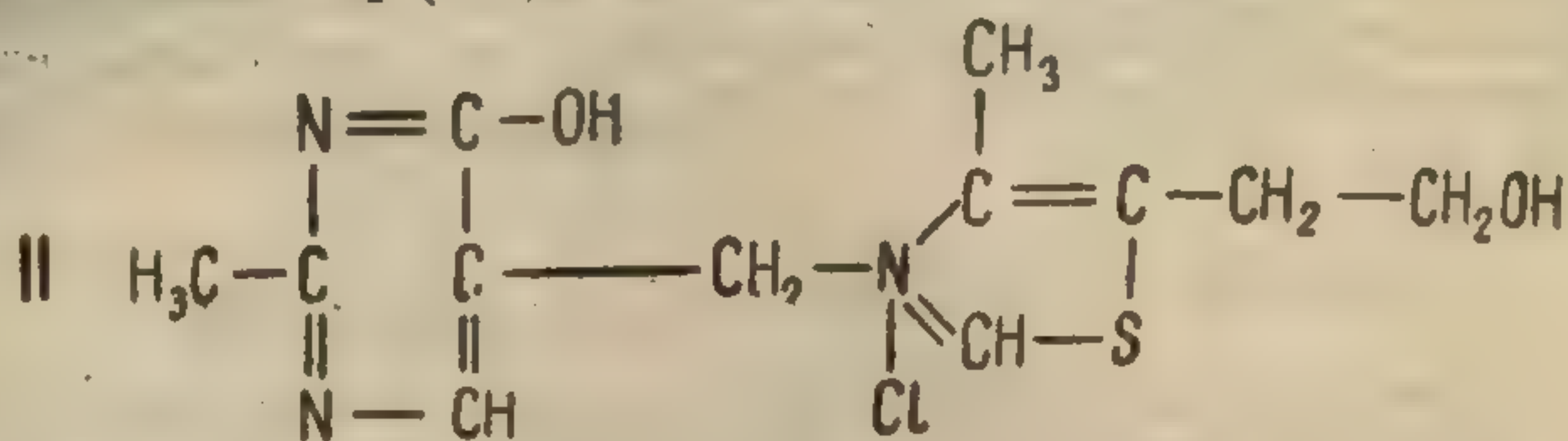
8. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА В₁ И ЕГО КОМПОНЕНТОВ — ТИАЗОЛА И ПИРИМИДИНА

Биологическая активность тиамин (I) обусловлена структурными особенностями его молекулы

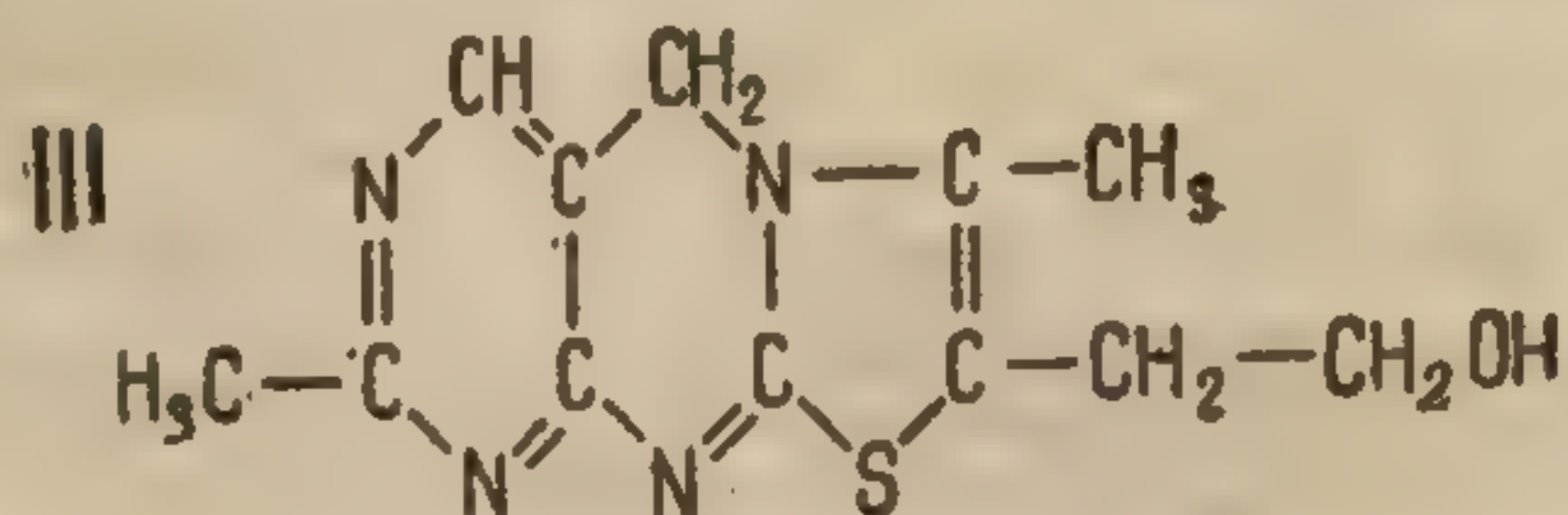


Замещение группы NH_2 в четвертом положении пиримидиновой части молекулы ведет к потере биологической активности. Например,

оксихлортиамин (II), имеющий в четвертом положении пиримидинового ядра вместо NH_2 группу OH , полностью лишен биологических свойств витамина B_1 (217)



Тioxром (III) также биологически не активен (218, 219)



Шульц (220) подверг испытанию на голубях 39 гомологов и аналогов тиамин и установил наличие той или иной степени витаминной активности у 22 веществ.

Среди синтетических аналогов витамина B_1 вещество, имеющее во втором положении углеродного атома пиримидинового ядра, вместо метильной группы, группу C_2H_5 , оказалось биологически более активным, чем тиамин. Как показало испытание на голубях, одна интернациональная единица активности этого вещества соответствует навеске, равной 2,1 гаммы, в то время как при таком же испытании тиамин интернациональная единица равна навеске в 2,5 гаммы (220). При испытании на культуре грибов — *Phycomyces* (98, 221) указанный аналог тиамин также проявил более высокую активность, чем препарат тиамин.

Биологическая активность производных тиамин при проверке на голубях
(по Шульцу, 99, 220)

№№ пп.	Пиримидин		Тиазол		Активность	
	2	4	5	4	A	B
1	C_2H_5	NH_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_3	2,1	0,84
2*	CH_3	NH_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_3	2,5	1,0
3	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	NH_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_3	8,3	3,3
4	CH_3	NH_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	C_2H_5	9,1	36
5	CH_3	NH_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	200	80
П	CH_3	NHCH_3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_3	536	214
7	CH_3	NH_2	$\text{C}_2\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$	CH_3	1000	400
8	H	$\text{NH}_2, 6-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_3	11800	4500

* тиамин

А — навеска вещества в гаммах, необходимая для получения активности, равной одной интернациональной единице.

В — соотношение активности испытуемого вещества и тиамин, выраженное в гаммах, т. е. числа рубрики А разделены на 2,5 (навеска тиамин, равная по данным автора 1 интернациональной единице).

Цифры в верхней части таблицы соответствуют положениям углеродного атома в пиримидиновой и тиазоловой частях молекулы.

Стерильная культура корешков гороха способна из пиримидина и тиазола синтезировать молекулу тиамин (106).

Боннер (222) в экспериментах с корешками гороха путем замены пиримидина и тиазола на ряд аналогов установил, что только очень немногие производные тиазола и пиримидина могут быть успешно использованы корешками для синтеза тиамин. Замещение водорода во втором положении углеродного атома молекулы тиазола полностью исключало возможность синтеза тиамин. Замена же радикала CH_3 в четвертом положении не оказывает никакого отрицательного влияния. Радикал β -оксиэтила в пятом положении может быть заменен иными группами с сохранением активности, за исключением тех случаев, когда невозможно осуществление реакции с фосфорной кислотой для образования кокарбоксилазы.

В молекуле же пиримидина группа NH_2 в четвертом положении или определяет возможность осуществления реакции с тиазолом в клетках корешка гороха, или при осуществлении этой реакции, возникающий аналог тиамин лишен витаминной активности, так как замена группы NH_2 приводит к полному исключению образования тиамин или вещества, обладающего его активностью. Наличие же групп CH_2NH_2 или CH_2Br в пятом положении не исключает осуществления реакции между тиазолом и пиримидином (см. табл.).

Специфичность действия компонентов тиамин на изолированные корешки гороха, растущие в чистой культуре

(по Боннеру, 99, 222)

Тиазол и его аналоги (в присутствии пиримидина)

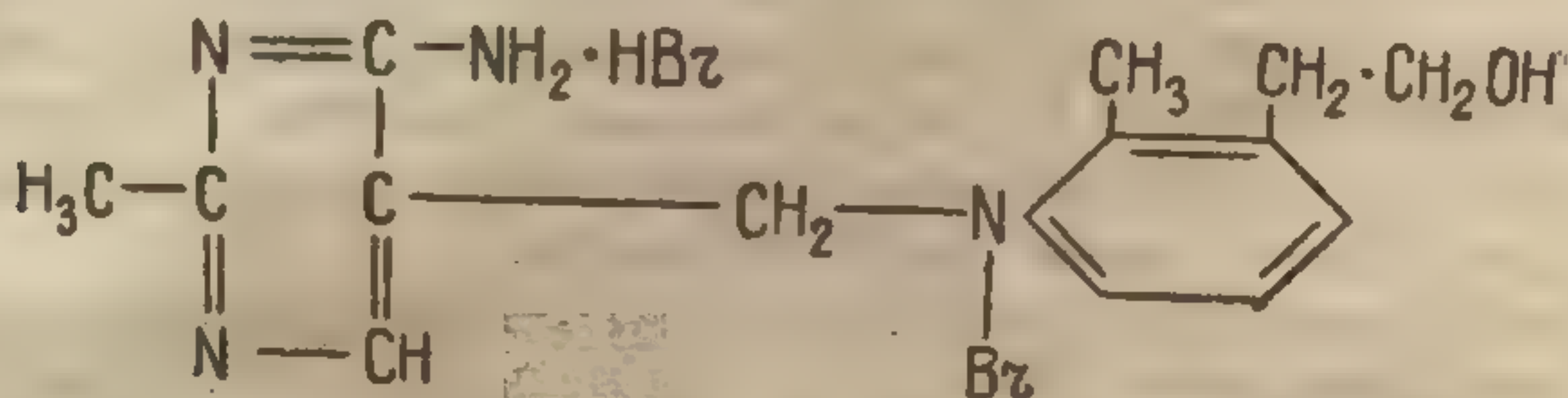
	R_2^*	R_4	R_5	Процент активности
1	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	100 (тиазол тиамин)
2	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	100
3	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	100
4	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	100
5	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	100
6	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{Br}$	90
7	H	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	75
8	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	$-\text{CH}_3$	75
9	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	35
10	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	30
11	H	$-\text{CH}_3$	H	0
12	$-\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0
13	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_3$	0

* R_2 , R_4 , R_5 и R_6 обозначают положения радикалов.

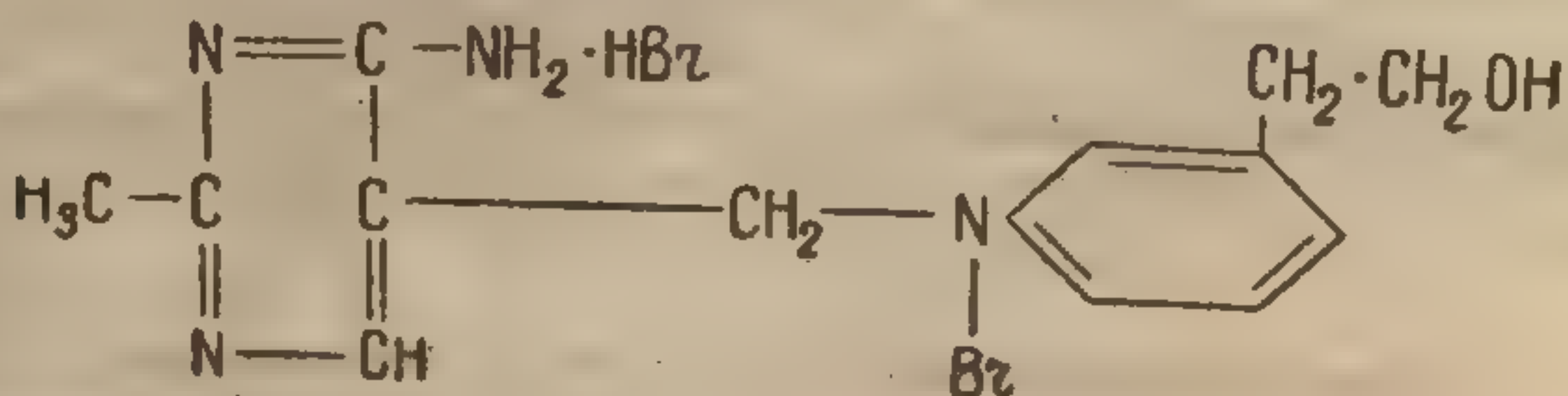
Пиримидин и его аналоги (в присутствии тиазола)

	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	
1	—CH ₃	—NH ₂	—CH ₂ Br	H	100
2	—CH ₃	—NH ₂	—CH ₂ NHCSH	H	100
3	—CH ₃	—NH ₂	—CH ₂ NH ₂	H	95
4	—CH ₃	—NH ₂	—CH ₂ OC ₂ H ₅	H	25
5	—CH ₃	—OH	—CH ₂ NH ₂	H	0
6	—CH ₃	—NH ₂	—CH ₂ CONH ₂	H	0
7	—OH	—OH	—CH ₂ OH	—CH ₃	0

Синтетически полученные два гетеровитамина В₁ (223, 224) содержат вместо тиазоловых колец — пиридиновые кольца. Первый гетеровитамин В₁ является 2-метил-3-оксиэтил-N-[2-метил-4-амино-пиримидил (5)]-метил-пиридин-бромид гидробромидом.



Он приблизительно в 26 раз менее активен, чем тиамин. Вторым гетеровитамин В₁ является 3-оксиэтил-N-[2-метил-4-амино-пиримидил-(5)]-метил-пиридин-бромид гидробромидом

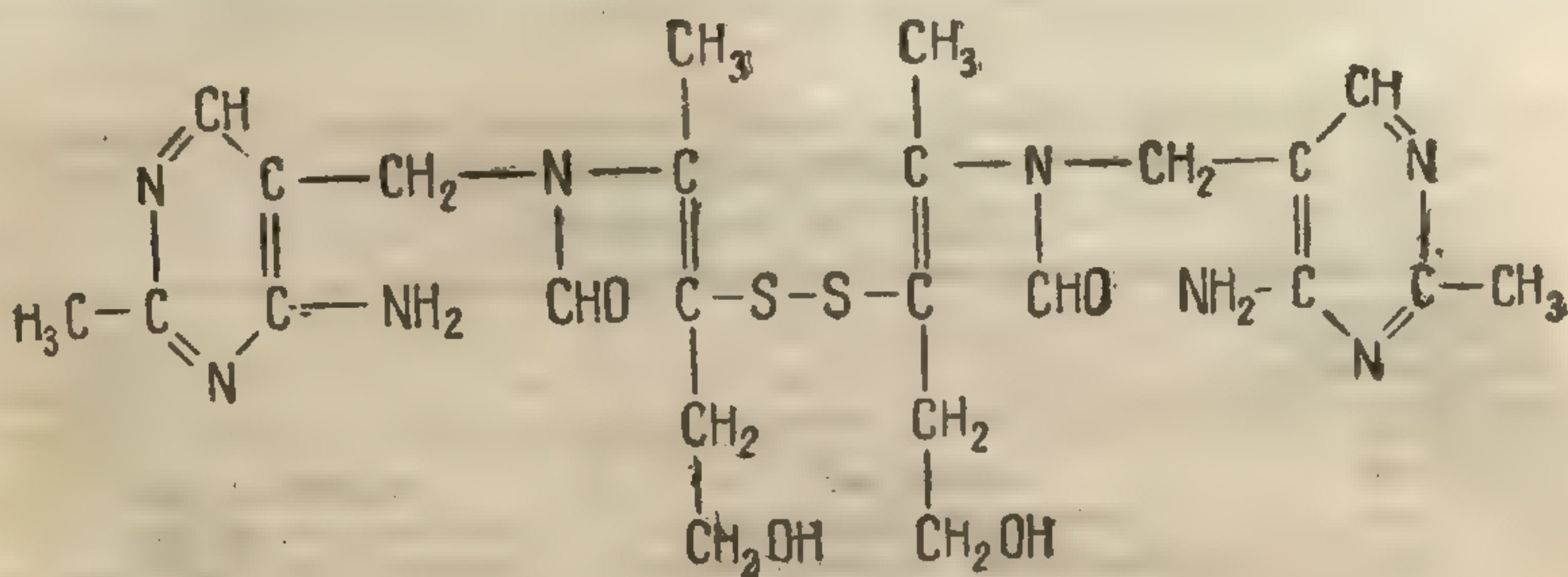


Его активность в 240 раз ниже биологической активности тиамина. Оба эти вещества при проверке на культурах грибов *Physcomyces* и *Ustilago violacea* (225) проявили слабую активность.

Некоторые аналоги тиамина, как-то: пиритиамин и 6-аминопиримидиновые соединения, не только лишены витаминной активности, но и обладают задерживающим или нейтрализующим действием на биологическую активность витамина В₁ (226, 227) (см. Ингибиторы витамина В₁).

Тиамин-дисульфид (234), получаемый путем окисления тиамина при pH = 7,5 перекисью водорода или кислородом воздуха (235), обладает биологической активностью, тождественной самому тиамину. Это вещество в пять раз менее токсично, чем чистый витамин В₁.

Этой форме активного вещества некоторые авторы (Мирбэк) склонны приписать ответственную роль в биохимических процессах, совершающихся в клетках.



Тиаминдисульфид

9. ИНГИБИТОРЫ ВИТАМИНА В₁

При скормливания мышам 2-метил-4-амино-5-пиридил-метил (2-метил-3-оксиэтил) пиримидин бромид (пиритиамин) возникает заболевание с летальным исходом, характеризующееся типичными симптомами авитаминоза В₁. Излечение или профилактика этого заболевания успешно осуществляется выдачей животным соответствующих доз тиамина (226).

В опытах с *Lactobacillus fermentum* было установлено (227), что пиритиамин, а также 6-аминопиримидиновые соединения нейтрализуют действие тиамина и дифосфотиамина, что ведет к задержке роста культуры. Причем ингибиторы сильнее действуют на фосфотиамин, чем на тиамин. Рост культур грибка *Penicillium digitatum* также тормозится пиритиамином (227). Установлено также, что 2-п-бутил-пиримидиновый гомолог тиамина, будучи включенным в диету, вызывает у животных полиневрит (233) (см. главу XX).

10. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ВИТАМИНЕ В₁

В связи с тем, что витамин В₁ связан с углеводным обменом, потребность организма в нем может варьировать в зависимости от удельного веса углеводной части диеты. Питание преимущественно зерновыми продуктами, сахаром и потребление алкоголя повышает уровень расхода тиамина в организме, в то время как увеличение калорийности пищи за счет жиров ведет к экономии и некоторому понижению потребности в притоке витамина В₁ (210—212).

Повышение обмена, вызванное любыми причинами (физическое напряжение, беременность, лактация, лихорадочное состояние, гипертиреозидизм и т. д.) приводит к увеличению потребности в витамине В₁.

Физиологическим минимумом для взрослого человека следует считать от 0,75 до 0,9 мг тиаминна на 3000 кал пищи, дальнейшее снижение суточной дозы до 0,55—0,4 мг ведет к проявлению симптомов недостаточности витамина B₁ (213, 214).

Состояние здоровья взрослого человека в зависимости от количества витамина B₁, поступающего в организм
[по Унглею (214)]

Суточная доза в миллиграммах на 3000 кал. рациона	Примечание	Авторы
до 4,0	оптимум?	Виллиамс, 1938
от 3,0 до 1,5	излечивает бери-бери	Виллиамс и Мэсон, 1941
1,8	необходимый уровень содержания в суточном пайке	Бэкер и Райт, 1937 Nutrition Research Council (U. S. A.)
0,9	физиологический минимум	Бэкер и Райт, 1937
0,85	минимум для 70 кг веса тела	Каугилл, 1938
0,75	граница минимума	Виллиамс и Спайс, 1938
от 0,4 до 0,5	приводит к заболеванию от недостатка витамина B ₁	Виллиамс и Мэсон, 1941, Жоллифе, Гудхарт, Геннис и Клиг, 1939
0,55 и менее	создает опасность заболевания бери-бери	Ван-Вин, 1935

National Research Council (U. S. A) (113) рекомендует для мужчины с весом тела в 70 кг при средней затрате энергии по 1,8 мг тиаминна в сутки. При усиленной физической работе необходимая суточная доза тиаминна повышается до 2,3 мг. При тех же условиях для женщин с весом тела в 56 кг рекомендуются суточные дозы, равные 1,5 и 1,8 мг соответственно. Во второй половине беременности суточная доза тиаминна не должна быть менее 1,8 мг, в течение же периода лактации рекомендуется потребление 2,3 мг тиаминна в сутки, при пищевом рационе в 3000 кал.

Для детей в возрасте до 12 мес. суточная доза тиаминна рекомендуется равной 0,4 мг; в возрасте от 1 до 3 лет — 0,6 мг; от 4 до 6 лет — 0,8 мг; от 7 до 9 лет — 1,0 мг и от 10 до 12 лет — 1,2 мг.

Для девушек от 13 до 15 лет — 1,4 мг и от 16 до 20 лет — 1,2 мг. Для юношей от 13 до 15 лет — 1,6 мг и от 16 до 20 лет — 2,0 мг тиаминна в сутки.

Экспериментально было показано, что уровень потребности в витамине B₁ крыс и голубей приблизительно одинаков (215) или у голубей несколько выше, чем у крыс (216). Предохраняющая от поли-9 гаммам (22,5 гаммы на килограмм веса тела), для голубя равна около гамм (16 гамм на килограмм веса тела), для крысы около 2 гамм (16 гамм на килограмм веса тела), для мыши 1 гамма и для собак 64 гаммы (216). В среднем требуется на 1 г углеводов, поглощаемых с пищей, около 1 гаммы тиаминна (216).

Для высших растений, например, для прорастания на синтетической среде гороха, отделенного от семядолей, требуется опти-

следует
йшее сни-
симптомов
количества

мальная доза тиамина, равная 4,0 гаммам на 100 см³ питательного раствора (131). Оптимальная же концентрация тиамина для стимуляции роста и накопления сухого вещества для ряда видов высших растений была установлена равной 0,01 мг на литр питательного раствора (100).

Для грибов, в частности для *Phycomyces Blakesleeanus* на синтетической питательной среде оптимальной дозой тиамина является 2,0 гаммы на 100 см³ питательной среды; *Rhodotorula rubra* требует только 0,8 гаммы, *Ustilago violacea* 0,06 гаммы. Для культур бактерий, в частности для *Staphylococcus aureus*, оптимальной дозой тиамина является 0,3 гаммы на 100 см³ питательной среды, а для *Propionibacterium pentosaceum* 0,5 гаммы на то же количество питательной среды (99).

ЛИТЕРАТУРА

1. Eijkman C., Arch. path. Anat. (Virchow's), 149, 187, 1897.
2. Eijkman C., Arch. Hyg., 58, 150, 1906.
3. Eijkman C., Arch. Schiffs — Tropen-Hyg., 15, 698, 1911.
4. Fraser H. and Stanton A. T., Trop. Med. Hyg., 14, 333; 349; 365, 1911.
5. Cooper E. A. and Funk C., Lancet. II, 1266, 1911.
6. Funk C., J. Physiol., 43, 395, 1911.
7. Funk C., J. Physiol., 45, 75, 1912.
8. Funk C., Brit. med. J., No 2700, 787, 1912.
9. Funk C., J. State Med., 20, 341, 1912.
10. Schaumann H., Arch. Schiffs-Tropen-Hyg., 16, 349, 1912.
11. Edie C. S., Evans W. H., Moore B., Simpson G. and Webster A., Biochem. J., 6, 234, 1912.
12. Suzuki U., Shimamura T. und Odake S., Biochem. Z., 43, 89, 1912.
13. Vedder E. B. and Williams R. R., Philippine J. Sc., B, 8, 175, 1913.
14. Funk C., Brit. Med. J., No 2729, 814, 1913.
15. Funk C., J. Physiol., 46, 173, 1913.
16. Seidell A., U. S. pub. Health Repts., 31, 364, 1916.
17. Seidell A., J. Biol. Chem., 29, 145, 1917.
18. Seidell A., J. Ind. Eng. Chem., 13, 1111, 1921.
19. Seidell A., J. Am. Chem. Soc., 44, 2042, 1922.
20. Williams R. R. and Seidell A., J. Biol. Chem., 26, 431, 1916.
21. Hofmeister F., Biochem. Z., 128, 218, 1920.
22. Hofmeister F., Ergebn. Physiol., 22, 32, 1923.
23. Peters R. A., Biochem. J., 18, 858, 1924.
24. Kinnersley H. W. and Peters R. A., Biochem. J., 19, 820, 1925.
25. Kinnersley H. W. and Peters R. A., Biochem. J., 21, 777, 1927.
26. McCollum E. V. and Davis M., J. Biol. Chem., 20, 641, 1915.
27. McCollum E. V. and Davis M., J. Biol. Chem., 23, 181, 1915.
28. McCollum E. V. and Davis M., J. Biol. Chem., 23, 231, 1915.
29. McCollum E. V. and Kennedy C., J. Biol. Chem., 24, 491, 1916.
30. Funk C. and McCollum A. B., J. Biol. Chem., 27, 63, 1916.
31. Mitchell H. H., J. Biol. Chem., 40, 399, 1919.
32. Drummond J. C., Biochem. J., 14, 660, 1920.
33. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem. 31, 149, 1917.
34. Drummond J. C., Biochem. J., 11, 255, 1917.

35. McCollum E. V. and Simmonds N., J. Biol. Chem., 33, 55, 1918.
36. Fraser H. and Stanton A. T., Lancet, II, 1755, 1910.
37. Cooper E. A., Biochem. J., 7, 268, 1913.
38. Emmett A. D. and McKim L. H., J. Biol. Chem., 32, 409, 1917.
39. Steenbock H., J. Biol. Chem., 29, XXVII, 1917.
40. Osborne T. B., Wakeman A. J. and Ferry E. L., J. Biol. Chem., 39, 35, 1919.
41. Daniels A. L. and McClurg N., J. Biol. Chem., 37, 201, 1919.
42. McCollum E. V., Simmonds N. and Pitz W., J. Biol. Chem., 29, 341, 1917.
43. Chick H. and Hume E. M., Proc. Roy. Soc. (Lond.), B. 90, 60, 1917.
44. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 37, 187, 1919.
45. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 39, 29, 1919.
46. Hopkins F. G., Biochem. J., 14, 721, 1920.
47. Cooper E. A., J. Hyg., 14, 12, 1914.
48. Sugiura K. and Benedict S. R., J. Biol. Chem., 36, 171, 1918.
49. McCollum E. V., Simmonds N. and Parsons H. T., J. Biol. Chem., 36, 197, 1918.
50. Smith M. I., J. Lab. Clin. Med., 11, 712, 1926.
51. Smith M. I. and Hendrick E. G., U. S. Pub. Health Repts., 41, 761, 1926.
52. Seidell A., U. S. Pub. Health Repts., 39, 294, 1924.
53. Seidell A., Bull. Soc. Chim. Biol., 8, 746, 1926.
54. Chick H. and Roscoe M. H., Biochem. J., 23, 498, 1929.
55. Chick H. and Roscoe M. H., Biochem. J., 23, 504, 1929.
56. Goldberger J., Wheeler G. A., Lillie R. D. and Rogers L. M., U. S. Pub. Health Repts., 41, 297, 1926.
57. Goldberger J. and Lillie R. D., U. S. Pub. Health Repts., 41, 1025, 1926.
58. Seidell A., U. S. Pub. Health Repts., 37, 801, 1922.
59. Seidell A., U. S. Pub. Health Repts., 37, 1519, 1922.
60. Jansen B. C. P. and Donath W. F., Chem. Weekbl., 23, 201, 1926.
61. Jansen B. C. P. and Donath W. F., Proc. Koninklijke Akad. Wetensch. Amsterdam, 29, 1390, 1926.
62. Jansen B. C. P. and Donath W. F., Mededeel. Dienst Volksgezondheid Nederland-Indië, 16, 186, 1927.
63. Williams R. R. and Eddy W. H., Cornegie Inst. Wash. Yearbook, 27, 375, 1928.
64. Williams R. R. and Eddy W. H., Cornegie Inst. Wash. Yearbook, 28, 377, 1929.
65. Williams R. R., Waterman R. E. and Gurin S., J. Biol. Chem., 87, 559, 1930.
66. Windaus A., Tschesche R., Ruhkopf H. und Schultz F., Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, III, 207, 1931.
67. Kinnersley H. W., O'Brien J. and Peters R. A., Biochem. J., 27, 232, 1933.
68. Kinnersley H. W., O'Brien J. and Peters R. A., Biochem. J., 27, 225, 1933.
69. Van Ween A. G., Z. Physiol. Chem., 208, 125, 1932.
70. Williams R. R., Waterman R. E. and Keresztesy J. C., J. Am. Chem. Soc., 56, 1187, 1934.
71. Bernal J. and Crowfoot D., Nature, 131, 911, 1933.
72. Bernal J. and Crowfoot D., Nature, 134, 809, 1934.
73. Wintersteiner O., Williams R. R. and Ruchle A. E., J. Am. Chem. Soc., 57, 517, 1935.
74. Rudy H., Naturwissenschaft, 24, 497, 1936.
75. Holiday E. R., Biochem. J., 29, 718, 1935.
76. Smakula A., Z. Physiol. Chem., 230, 231, 1935.
77. Windaus A., Tschesche R. und Grewe R., Z. Physiol. Chem., 228, 27, 1934.

76. Williams R.
77. Williams R.
78. Williams R.
79. Williams R.
80. Williams R.
81. Williams R.
82. Williams R.
83. Williams R.
84. Williams R.
85. Williams R.
1936. 86. Grewe R. Z. P.
87. Todd A. R. and
88. Cline J. K., W
89. 1052, 1937.
- Adersag H. un
1937. 90. Williams R.
91. Heyroth F. F.
- 4, 35, 1932.
92. Jansen B. C. I
- sterdam. Wisk. Naturk. A
93. Peters R. A. a
- 48, 1933.
94. Molitor H. u
95. Morton R. A.
- mones and coenzymes. A
96. Williams R.
97. Robbins W.
98. Schopier W.
99. Schopier V
- U. S. A., 1943.
100. Bonner J.
101. Ondratsc
102. Robbins V
- 453, 1938.
103. Fromage
104. Robbins
- 23, 385, 1937.
105. Robbins
106. Bonner J.
107. Bonner J.
- 24, 431, 1938.
108. Robbins
- Acad. Sc. U. S. A., 2
109. Abderha
- 746, 1938.
110. Daniele E
- Miscellaneous Publicat
111. Chase E.
112. Sherma
- Co, 1931.
113. Rosenbe
- science Publishers, I
114. Rowland
- 283, 1927.
115. Bechdel
116. Munsel
117. Quinne
- a, 257, 1930.

78. Williams R. R., Waterman R. E., Keresztesy J. C. and Buchman E., J. Am. Chem. Soc., 57, 536, 1935.
79. Clarke H. T. and Gurin S., J. Am. Chem. Soc. 57, 1876, 1935.
80. Buchman E., J. Am. Chem. Soc., 58, 1803, 1936.
81. Buchman E., Williams R. R. and Keresztesy J. C., J. Am. Chem. Soc., 57, 1849, 1935.
82. Williams R. R., J. Am. Chem. Soc., 58, 1063, 1936.
83. Williams R. R., J. Am. Chem. Soc., 59, 526, 1937.
84. Williams R. R., J. Am. Chem. Soc., 59, 530, 1937.
85. Williams R. R., and Cline J. K., J. Am. Chem. Soc., 58, 1504, 1936.
86. Grewe R., Z. Physiol. Chem., 242, 89, 1936.
87. Todd A. R. and Bergel F., J. Chem. Soc., 364, 1937.
88. Cline J. K., Williams R. R. and Finkelstein J., J. Am. Chem. Soc., 59, 1052, 1937.
89. Adersag H. und Westphal K., Ber. Deutsch. Chem. Ges., 70, 2035, 1937.
90. Williams R. R. and Cline J. K., J. Am. Chem. Soc., 59, 216, 1937.
91. Heyroth F. F. and Loufbourrow J. R., Bull. Basic. Sci. Research., 4, 35, 1932.
92. Jansen B. C. P. und Donath W. F., Koninkl. Akad. Wetensch. Amsterdam, Wisk. Naturk. Afd., 35, 923, 1926.
93. Peters R. A. and Philpot J. St., Proc. Roy. Soc. (Lond.), B. 113, 48, 1933.
94. Molitor H. und Sampson W. L., Merck Jahresberichte, 1936.
95. Morton R. A., The application of spectra to the study of vitamins, hormones and coenzymes. A. Hilger, London, 1942.
96. Williams R. R., J. Am. Med. Ass., 110, 730, 1938.
97. Robbins W. J., Proc. Nat. Acad. Sc. U. S. A., 24, 53, 1938.
98. Schopfer W. H., Erg. Biol., 16, 1, 1939.
99. Schopfer W. H., Plants and vitamins. Chronica Botanica Company U. S. A., 1943.
100. Bonner J. and Greene J., Botan. Gaz., 100, 226, 1938.
101. Ondratschek K., Arch. Mikrobiol. 11, 89, 1940; 11, 226, 1940.
102. Robbins W. J. and Kavanagh F., Bull. Torrey Botan. Club, 65, 453, 1938.
103. Fromageot C. et Tchang J. L., Arch. Mikrobiol., 9, 424, 1938.
104. Robbins W. J. and Bartley M. A., Proc. Nat. Acad. Sc. U. S. A., 23, 385, 1937.
105. Robbins W. J. and Bartley M. A., Science, 85, 246, 1937.
106. Bonner J. and Addicott F., Bot. Gaz., 99, 144, 1937.
107. Bonner J. and Buchman E. R., Proc. Nat. Acad. Sc. Washington, 24, 431, 1938.
108. Robbins W. J., Hogan A. G. and Richardson L. R., Proc. Nat. Acad. Sc. U. S. A., 23, 388, 1937.
109. Abderhalden E. und Abderhalden R., Pflügers Arch., 240, 746, 1938.
110. Daniel E. P. and Munsell H. E., U. S. Department of agriculture. Miscellaneous Publication No 275, Washington, 1937.
111. Chase E. F. and Sherman H. C., J. Am. Chem. Soc., 53, 3506, 1931.
112. Sherman H. C. and Smith S. L., The vitamins. Chemical Catalog Co, 1931.
113. Rosenberg H. R., Chemistry and physiology of the vitamins. Interscience Publishers, Inc. N. Y., 1945.
114. Rowland M. J. and Wilkinson B., Biochem. J., 24, 199, 1930.
115. Bechdel S. I. and Honeywell H. E., J. Agric. Research, 35, 283, 1927.
116. Munsell H. E. and De Vaney G. M., Cereal Chem., 10, 287, 1933.
117. Quinn E. J., Whalen F. B. and Hartley J. G., J. Nutrition, 3, 257, 1930.

118. Bechdel S. I., Honeywell H. E., Dutcher R. A. and Knutsen M. H., J. Biol. Chem., 80, 231, 1928.
119. Raulin J., Etudes chimiques sur la végétation. Paris, 1870.
120. Steinberg R. A., J. Agric. Research., 52, 439, 1936.
121. Schopfer W. H., Bull. Soc. Bot. Suisse, 40, 87, 1931; 41, 73, 1932.
122. Schopfer W. H., Arch. Microbiol., 5, 513, 1934.
123. Robbins W. J. and Kavanagh F., Am. J. Bot., 25, 229, 1938.
124. Robbins W. J., Bull. Torrey Bot. Club, 65, 267, 1938.
125. Kögl F. und Fries N., Z. Physiol. Chem., 249, 93, 1937.
126. Fries N., Symbolae botanicae Upsalienses, III, 2, 1938.
127. Defago G., Phytopath. Zeitschrift, 13, 293, 1940.
128. Schopfer W. H. und Blumer S., Arch. Mikrobiol., 9, 305, 1938.
129. Robbins W. J. and Kavanagh F., Plant Physiol., 13, 611, 1938.
130. Rytz W., Ber. schweiz. bot. Ges., 49, 339, 1939.
131. Kögl F. und Haagen-Smit A. J., Z. Physiol. Chem. 243, 209, 1936.
132. Arnon D. I., Science, 92, 264, 1940.
133. Minnum E. C., Amer. Soc. Hort. Sc. Proc., 38, 475, 1941.
134. Minnum E. C., Bot. Gaz., 103, 400, 1941.
135. Gorham P. R., Amer. Jour. Bot., 28, 98, 1941.
136. Hamner C. L., Bot. Gaz., 102, 156, 1940.
137. Swartz D. B., Bot. Gaz., 103, 366, 1941.
138. Robbins W. J., Bot. Gaz., 73, 376, 1922.
139. Robbins W. J. and Maneval W. E., Bot. Gaz., 76, 274, 1923.
140. White P. R., Protoplasma, 19, 97, 1934.
141. White P. R., Plant Physiol., 12, 777, 1937.
142. White P. R., Plant Physiol., 12, 803, 1937.
143. Robbins W. J. and Bartley M. A., Proc. Nat. Acad. Sc. U. S. A. 23, 385, 1937.
144. Robbins W. J. and Bartley M. A., Science, 85, 246, 1937.
145. Robbins W. J. and Bartley-Schmidt M. A., Bot. Gaz., 99, 671, 1938; Proc. Nat. Acad. Sc. U. S. A., 25, 1, 1938.
146. Bonner J. and Addicott F., Proc. Nat. Acad. Sc. U. S. A., 23, 453, 1937.
147. Addicott F. T. and Deverian P. S., Amer. J. Bot., 26, 667, 1939.
148. Bonner J. and Deverian P. S., Amer. J. Bot., 26, 661, 1939.
149. Bonner J., Amer. J. Bot., 27, 692, 1940.
150. White P. R., Amer. J. Bot., 27, 811, 1940.
151. Brandscheidt P., Planta, 11, 368, 1930.
152. Schopfer W. H., C. r. Soc. phys. hist. nat. Genève, 51, 29, 1934.
153. Brink R. A., Amer. J. Bot., 11, 218, 1924.
154. Dandliker W. B., Cooper W. C. and Traub H., Science, 88, 622, 1938.
155. Cooper W. C., Bot. Gaz., 100, 844, 1939.
156. Lwoff A. et Lwoff M., Soc. Soc. Biol. (Paris) 126, 644, 1937.
157. v. Hoog E. G., Z. Vitaminforsch. 4, 4, 1935.
158. Hobson. Biochem. J., 27, 1933.
159. Peters R. A., Lancet., 230, 1161, 1936.
160. Joliffe N., J. Am. Med. Ass., 117, 1496, 1941.
161. Egana E., Jonson R., E., Bloomfield R., Brouha L., Melklejohn A. P., Whittenberger J., Darling R. C., Heath C., Graybiel A. and Consolazio F., J. Physiol. 137, 731, 1942.
162. Evans E. A symposium: The biological action of the vitamins, The University of Chicago Press, 1944.
163. Prickett C. O., Salmon W. D. and Schrader G. A., Am. J. Pathol., 15, 251, 1939.
164. Zimmerman H. M., Yale J. Biol. and Med., 12, 23, 1939.
165. Zimmerman H. M., Am. J. Path., 16, 668, 1940.
166. Odom G. and McEachern D., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 50, 28, 1942.

167. Everett G. M., Am. J. Physiol., 141, 439, 1944.
168. Street H. R., Zimmerman H. M., Cowgill G. R., Hoff H. E. and Fox J. C., Jr., Yale J. Biol. and Med., 13, 293, 1941.
169. Jones J. H., Foster C., Dorfman F. and Hunter G. L., J. Nutrition, 29, 127, 1945.
170. Shaw J. H. and Phillips P. H., J. Nutrition, 29, 113, 1945.
171. Neuberg C. und Karzag L., Biochem. Z. 36, 68; 76, 1911.
172. Auhagen E., Z. Physiol. Chem. 204, 149, 1932.
173. Auhagen E., Z. Physiol. Chem., 209, 20, 1932.
174. Auhagen E., Biochem. Z. 258, 330, 1933.
175. Simola P. E., Biochem. Z. 254, 229, 1932.
176. Peters R. A. and Sinclair H., Biochem. J., 27, 1910, 1933.
177. Peters R. A. and Thompson R., Biochem. J., 28, 916, 1934.
178. Peters R. A., Biochem. J., 30, 2206, 1936.
179. Peters R. A., Nature, 138, 327, 1936.
180. Lohmann K. und Schuster P., Biochem. Z., 294, 188, 1937.
181. Green D. E., Herbert D. and Subrahmanyam V., J. Biol. Chem. 135, 795, 1940.
182. Green D. E., Herbert D. and Subrahmanyam V., J. Biol. Chem., 138, 327, 1941.
183. Kubowitz F. und Lüttgens W., Biochem. Z. 307, 170, 1941.
184. Peters R. A., Lancet, 230, 1161, 1936.
185. Peters R. A., Chem. Weekblad, 34, 442, 1937.
186. Ochoa S. and Peters R. A., Biochem. J., 32, 1501, 1938.
187. Westenbrink H. G. K. und Goudsmit J., Enzymologia, 5, 307, 1938.
188. Ritser K., Klin. Wchnschr., 18, 1370, 1939.
189. Hennessy D. J. and Cerecedo L. R., J. Am. Chem. Soc., 61, 179, 1939.
190. Widenbauer F., Klin. Wchnschr., 18, 1613, 1939.
191. Pyke M., Biochem. J., 34, 1341, 1940.
192. Ochoa S., Biochem. J., 33, 1262, 1939.
193. Green D. E., Westerfeld W. W., Vennesland B. and Knox W. E., J. Biol. Chem., 145, 69, 1942.
194. Lipmann F., Skandinav. Arch. Physiol., 76, 255, 1937.
195. Lipmann F., Enzymologia, 4, 65, 1937.
196. Lipmann F., Nature, 140, 25, 1937; 143, 436, 1939.
197. Lipmann F., Nature, 143, 281, 1939.
198. Krebs H. A., Nature, 138, 288, 1936.
199. Barron E. S. G. and Lyman C. M., J. Biol. Chem., 127, 143, 1939.
200. Krebs H. A. and Johnson W. A., Biochem. J., 31, 645, 1937.
201. Krebs H. A., Biochem. J., 31, 661, 1937.
202. Weil-Malherbe H., Biochem. J., 31, 2202, 1937.
203. Wood H. G. and Werkman C. H., Biochem. J., 32, 1262, 1938.
204. Wood H. G. and Werkman C. H., Biochem. J., 34, 7, 1940.
205. Krebs H. A. and Eggleston L. V., Biochem. J., 34, 1383, 1940.
206. Krebs H. A., Eggleston L. V., Kleinzeller A. and Smyth D. H., Biochem. J., 34, 1234, 1940.
207. Krebs H. A. und Johnson W. A., Enzymologia, 4, 148, 1937.
208. McGowan G. K., Biochem. J., 31, 1627, 1937.
209. Long C., Biochem. J., 32, 1711, 1938.
210. Evans H. M. and Lepkovsky S., Science, 68, 298, 1928.
211. Evans H. M. and Lepkovsky S., J. Biol. Chem., 83, 269, 1929.
212. Yonechi Shunyichi, Tôhoku J. Exper. Med., 24, 1934, no Chem. Abstr., 29, 833, 1935.
213. Williams R. D. and Mason H. L., Proc. Mayo Clin., 16, 433, 1941.
214. Ungley C. C., Proc. Nutrit. Soc., 1, 51, 1944.
215. Kinnersley H. W., Peters R. A. and Reader V., Biochem. J., 24, 1820, 1930.

216. Williams R., *Ergebn. Vitamin - und Hormon - Forsch.*, 1, 214, 1938.
217. Buchman E. R. and Williams R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 1751, 1935.
218. Kuhn R. und Vetter U., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 68, 2375, 1935.
219. Barger G., Bergel F. and Todd A. R., *Nature*, 136, 259, 1935.
Ber. Deutsch. Chem. Ges., 68, 2257, 1935.
220. Schultz F., *Z. Physiol. Chem.*, 265, 113, 1940.
221. Robbins W. J. and Kavanagh F., *Proc. Nat. Acad. Sc. U. S. A.*, 24, 229, 1938.
222. Bonner J., *Amer. J. Bot.*, 25, 543, 1938.
223. Baumgarten P. und Dornow A., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 73, 44, 1940.
224. Dornow A., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 73, 156, 1940.
225. Schopfer W. H., *C. r. Soc., Phys. Hist. nat. Genève*, 58, 64, 1941.
226. Woolley D. W. and White A. G. C., *J. Biol. Chem.*, 149, 285, 1943.
227. Sarett H. P. and Cheldelin V. H., *J. Biol. Chem.*, 156, 91, 1944.
228. Lwoff A. et Dusi H., *C. r. Acad. Sci. (Paris)*, 205, 882, 1937.
229. Tatum E., Wood H. G. and Peterson W. H., *Biochem. J.*, 30, 1898, 1936.
230. Knight B. C. J. G., *Biochem. J.*, 31, 731, 1937.
231. Knight B. C. J. G., *Biochem. J.*, 31, 966, 1937.
232. Langenbeck, *Ergebn. Enzymforsch.* 2, 314, 1933.
233. Emerson G. and Southwick Ph. L., *J. Biol. Chem.* 160, 169, 1945.
234. Zima, O. und Williams R. R., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 73, 941, 1940.
235. Zima, O., Ritsert. K. und Moll T., *Z. Physiol. Chem.* 267, 210, 1941.

ВОДОРАС

(Синонимы)

1. ИСТОРИЯ

В 1913 г. О. С. Синтетической диетой было получено какое-то вещество, которое является источником энергии. Оно называется Д-эргастерин, составленной из холестерина и по способности обеспечения роста был условно назван (5—7) было выделен идентичен витамину полиневритом. Его называют «фактором В».

К этому времени, характерно, что и другие вещества того же типа, в отношении быстрого действия «фактор В» (2, 1) на различные агенты в абсолюте они были найдены в различных вариациях. Эмметт и его коллеги считают, что этот рост...

Г Л А В А IV

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ КОМПЛЕКСА В

Витамин В₂

(Синонимы: витамин G, рибофлавин, лактофлавин)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИНА В₂

В 1913 г. Осборн и Мендель (1), воспитывая крыс на синтетической диете, установили, что для роста животных необходимо какое-то вещество, присутствующее в молоке и не являющееся источником энергии или белка. Экспериментируя на крысах, Макколл и Дэвис (2—4) также пришли к выводу, что на диете, составленной из очищенных компонентов, достаточной по калорийности и по содержанию протеинов, животные не могут расти. Для обеспечения роста необходим водорастворимый фактор, который был условно назван: «водорастворимый фактор В». В ряде работ (5—7) было высказано предположение, что «фактор В», очевидно, идентичен витамину, предохраняющему голубей и кур от заболевания полиневритом. В связи с этим Дреммонд (8) в 1920 г. предложил называть «фактор В» и бери-бери витамин — витамином В.

К этому времени уже накопился значительный фактический материал, характеризующий физико-химические и биологические свойства того и другого вещества (9—15), причем эта характеристика во многих отношениях не совпадала. Например, антиневритический витамин быстрее разрушался от действия высокой температуры, чем «фактор В» (2, 12, 16—20). Эти вещества не одинаково адсорбировались на различные адсорбенты (12, 15) и по-разному вели себя при растворении в абсолютном этиловом спирте. В естественных же источниках они были найдены большей частью совместно, но была установлена большая вариация в количественном их соотношении (5, 20—26).

Эммет и Макким (15) в 1917 г. впервые пришли к выводу, что этот ростовой фактор крыс не тождествен антиневритическому витамину, однако вполне определенные результаты были получены только в 1926 г. Смилом (27) и Смилом и Гендриком (28), которые нашли, что синтетическая, очищенная от витамина В диета не могла обеспечить нормальной жизнедеятельности крыс даже в том случае, если к ней добавлялся в количестве 42% такой

богатый источник антиневритического витамина, как размельченные зерна овса. Но достаточно было к этой диете добавить 5—6% сухих пекарских дрожжей, в которых витамин В был разрушен автоклавированием в течение 6 часов под давлением в 15 фунтов, как рост подопытных животных становился нормальным.

В последующих экспериментах авторы помещали молодых крыс на диету, состоящую из 18 частей очищенного казеина, 4 — солевой смеси, 67 — крахмала, 2 — рыбьего жира, 8 — оливкового масла и 1 части молочного сахара, содержащего 2% препарата антиневритического витамина В, полученного по методу Зейделя (29) осаждением активного вещества пикриновой кислотой из водного экстракта дрожжей. На этой диете крысы быстро прекращали свой рост, и только замена 5% крахмала на эквивалентное количество автоклавированных сухих дрожжей обеспечивала восстановление у подопытных животных нормального роста тела. Та же самая диета, содержащая автоклавированные дрожжи, но без препарата витамина В, полученного по методу Зейделя, приводила животных к потере веса тела и гибели через три или четыре недели эксперимента. Эти результаты свидетельствовали, что для крыс, кроме антиневритического витамина В, требуется еще какой-то другой фактор, находящийся в дрожжах и выдерживающий такую термическую обработку, от которой более лабильное вещество — бери-бери витамин, полностью теряет свою биологическую активность.

Зейдель (30) подтвердил данные Смиса и Гендрика, показав, что крысы не могут нормально расти на синтетической диете, содержащей очищенный препарат антиневритического витамина, в то время как голуби способны продолжительный период времени жить на такой диете. На этом основании автор предположил, что для крыс и других млекопитающих животных, в отличие от птиц, требуется не только антиневритический витамин В, но и более устойчивый фактор роста.

Еще в 1924 г. Питерс (31) опубликовал способ получения концентрата антиневритического витамина В. За исходный источник были взяты дрожжи, из которых получался водный экстракт. В фильтрат, отделенный от дрожжей, добавлялся 25-процентный раствор нейтрального уксуснокислого свинца до максимального выпадения осадка. После удаления осадка фильтрованием фильтрат подкислялся серной кислотой, после чего к нему добавлялась кислая-сернокислая ртуть до тех пор, пока не переставал выпадать осадок. После фильтрации раствор освобождался от ртути и серной кислоты путем обработки сернокислым барием и гидратом бария. Сероводород удалялся кипячением раствора. Очищенный раствор встряхивался с животным углем до полного обесцвечивания. Уголь промывался при нагревании 50-процентным алкоголем, подкисленным соляной кислотой (1%). Алкогольный экстракт выпаривался в вакууме до небольшого объема (20 см³).

Полученный таким путем препарат в дозе 0,05 см³ излечивал голубей в течение 6 часов от тяжелого полиневрита и предохранял

их от новых конвульсий на 3 суток (31, 32). Однако этот концентрат витамина В не мог предохранить от гибели молодых крыс, питавшихся искусственной диетой, очищенной от антиневритического витамина (33, 34).

Сохранение жизни и восстановление роста у подопытных крыс достигалось только при включении в искусственный рацион препарата Питерса в комбинации с автоклавированными дрожжами, в которых антиневритический витамин В был разрушен термической обработкой. Этот результат еще раз подтвердил выводы С м и с а и Г е н д р и к а (28), сделанные в 1926 г., что кроме антиневритического фактора существует другой витамин, более устойчивый против действия высокой температуры и необходимый для роста крыс.

Ч и к и Р о с к е (34), используя для выделения концентрата антиневритического витамина метод П и т е р с а, обнаружили, что при обработке уксуснокислым свинцом из дрожжевого экстракта выпадает в осадке термостабильный компонент, в то время как антиневритический фактор остается в растворе. Более полное осаждение получается при нейтральной или слегка щелочной реакции раствора. Авторы выделили из осадка активную фракцию, которая после высушивания оказалась способной стимулировать рост молодых крыс в дозе 0,03 г. Активное вещество, в отличие от антиневритического витамина В, оказалось нерастворимым в 92%-ном алкоголе и разрушающимся от действия абсолютного этилового спирта. Лучи ультрафиолетового света также разрушали фактор роста и значительно быстрее, чем антиневритический витамин.

В США с 1913 г. Г о л ь д б е р г е р изучал причины, вызывающие заболевание пеллагрой. После ознакомления с результатами экспериментов С м и с а и Г е н д р и к а (28) он в 1926 г. (35) создал рабочую гипотезу, согласно которой устойчивому против действия высокой температуры фактору, найденному в дрожжах, приписывались антипеллагрические свойства. Эта гипотеза проверялась в экспериментах на молодых белых крысах, помещенных на очищенную от витамина В диету. Когда в диете добавлялось 40% дрожжей, автоклавированных до полного разрушения антиневритического витамина (В), животные в начале эксперимента быстро росли, но спустя короткое время начинали падать в весе и погибали. У многих из них перед гибелью были обнаружены явления полиневрита.

Другой группе подопытных животных в искусственную диету добавлялся спиртовый экстракт, полученный из зерен кукурузы. Этот экстракт предохранял крыс от развития полиневрита и временно обеспечивал им рост, но через несколько недель животные переставали расти и погибали.

Только комбинация автоклавированных дрожжей, взятых в количестве 10% к остальному рациону, со спиртовым экстрактом из майской муки, обеспечивала нормальный рост и развитие крыс в течение продолжительного времени. Замена автоклавированных дрожжей на 20% свежесушенного нежирного мяса давала тот же положительный результат. На основе этих данных был сделан вывод, что авто-

клавированные дрожжи и мышцы быка содержат фактор, отличный от антиневритического витамина (В).

Повторение экспериментов (36) с использованием препарата витамина В, приготовленного по методу Зейделя (29), дало те же самые результаты. Включение в очищенную синтетическую диету препарата Зейделя в количестве 0,5—1% не обеспечивало роста животных. Симптомы полиневрита отсутствовали, но у многих подопытных крыс вскоре появилось характерное пеллагроподобное поражение кожи. Добавление к той же диете 9% автоклавированных дрожжей не только восстановило рост, но и полностью излечило крыс от пеллагроподобного заболевания. Этот термоустойчивый, предохраняющий крыс от кожного заболевания агент был назван Гольдбергом фактором Р-Р (36), который в 1929 г. в Америке получил новое название витамин G. За антиневритическим витамином было сохранено название: витамин В. В Европе, по инициативе английских авторов, Комиссия медицинского совета Великобритании в 1928 г. рекомендовала именовать антиневритический фактор витамином В₁, а термостабильный витамин, стимулирующий рост крыс — витамином В₂.

После того как было доказано существование второго компонента в комплексе В — термостабильного витамина В₂, возник вопрос о тождественности этого витамина с антипеллагрическим фактором Р-Р. Гольдбергер (36) был склонен считать эти вещества идентичными. Той же точки зрения придерживались Айкройд и Роско (37), в 1927 г. опубликовавшие исследование по распределению витамина В₂ в естественных пищевых источниках. Под названием витамин В₂ авторы подразумевали «фактор в комплексе витаминов В, отличный от антиневритического, способствующий росту и предохраняющий крыс от развития у них дерматита». За единицу же витамина В₂ авторы приняли то минимальное количество вещества, которое обеспечивает увеличение веса тела на 11—14 г в неделю у молодых крыс, питающихся искусственной диетой, содержащей все необходимые питательные вещества, кроме витамина В₂. Сравнительное количественное распределение витамина В₂ с антипеллагрическим фактором Р-Р и фактором, предохраняющим собак от заболевания «black tongue» (темный язык), в зернах маиса и пшеницы, в горохе, в зародышах пшеницы, в свежем молоке, сухих дрожжах, печени животных и в сушеном желтке яйца авторы установили полный параллелизм в содержании трех этих факторов в разных источниках, в связи с чем пеллагру человека, «black tongue» собак и крысиный дерматит они склонны были считать заболеваниями с общей этиологией, т. е. авитаминозом В₂.

Однако уже на следующий год Айкройд (38), на основании сравнительного изучения распределения витамина В₂ и фактора Р-Р в разных сортах риса и маиса, пришел к противоположному выводу, что витамин В₂ и фактор Р-Р не идентичны, и авитаминоз В₂ у крыс не тождествен пеллагре человека. В согласии с этими данными в 1931 г. было высказано предположение, что под витамином В₂ следует подразумевать не одно монолитное вещество, а по крайней мере два

фактора, один из которых является витамином, стимулирующим рост, а другой представляет собою антипеллагрический витамин (39). Через 2—3 года это предположение полностью оправдалось. Г и о р г и и В а г н е р - Я у р е г г (40—43) в 1933 г. удалось выделить из сыворотки молока и из белка яиц кристаллический препарат витамина B_2 в виде растворимого в воде желтого пигмента — флавина. Этот препарат имел много сходных черт с желтым пигментом дыхательного фермента В а р б у р г а и Х р и с т и а н а (44—46), полученным в 1932 г. из дрожжей и еще в 1925 г. выделенным в очищенном виде из сыворотки молока Б л е й е р о м и К а л л м а н о м и названным лактохромом (47). Аналогичный препарат, обладающий желто-зеленой флюоресценцией, был получен из сердечной мышцы в 1932 г. Б а н г а и С ц е н т - Г и о р г и (48) и Э л л и н г е р о м и К о ш а р а (49—51) в 1933 г. из снятого молока, печени, мышц, почек, мочи и растительных тканей.

К у н с сотрудниками (52—54) показал, что флавин действительно является необходимым питательным компонентом, относящимся к витаминам комплекса В. Авторы кормили подопытных молодых крыс искусственной диетой, полностью очищенной от витамина B_2 , по рецепту, описанному Б у р к э н и Ш е р м а н о м (55), к которой добавляли достаточно чистые препараты витамина B_1 и в то время уже известного витамина B_4 . Крысы прекращали свой рост на этой пище. Если же до появления крысиной пеллагры животным выдавались в водном растворе кристаллы флавина, рост у них восстанавливался точно также, как и при добавлении к диете естественных источников витамина B_2 . На основании перечисленных фактов флавин был идентифицирован авторами с витамином B_2 .

Эти данные были экспериментально подтверждены Б у х е р о м (56, 57), также показавшим, что стимулирующий рост животных витамин G (B_2) является желтым флюоресцирующим пигментом.

Однако в опытах, проведенных Г и о р г и (58—60), крысы, содержащиеся на синтетической диете с добавлением очищенных препаратов витаминов B_1 и B_2 (в виде чистого флавина) через 6—15 недель проявили пеллагроподобные симптомы, которые не могли быть устранены даже избытком флавина. У животных возникал симметричный дерматит, сопровождавшийся шелушением и эдемой на лапках, ушах, вокруг рта и на носу. Это заболевание предотвращалось или излечивалось введением в диету дрожжей и некоторых других естественных пищевых продуктов. Таким образом было доказано, что чистый витамин B_2 (флавин) не является антипеллагрическим фактором (60), как это предполагалось ранее (36, 37). Хронический недостаток в пище флавина при наличии других необходимых компонентов комплекса В вызывает у подопытных животных ряд специфических патологических явлений. Наблюдается специфическое поражение кожи, выпадение волос и васкуляризация роговицы глаза (115). Катаракт был установлен у большого процента животных, страдавших от недостатка рибофлавина (61, 62); — коллапс (67), жировое

перерождение печени (66, 65) и другие патологические явления оказались характерными для авитаминоза B_2 .

Выделение флавина из разных естественных источников К у н о м с сотрудниками и рядом других авторов и получение доказательств в пользу того, что этот пигмент является витамином B_2 , привлекли внимание многих исследователей к изучению его химической природы. Для этой цели пигмент выделялся в кристаллическом состоянии из животных или растительных тканей путем экстракции подкисленной водой с алкоголем или разбавленным водой этиловым спиртом, с последующим осаждением или адсорбцией на фуллерову землю или франконит. В случае использования молочной сыворотки как сырья для получения флавина, производилось подкисление ее соляной кислотой (70) и адсорбирование активного вещества на фуллерову землю. Элюирование адсорбированного пигмента производилось водой или спиртом с водой, смешанной с пиридином, метанолом или диэтиламином, или едким натром, или аммонием. После очистки полученный раствор подвергался концентрации с последующим осаждением флавина. В зависимости от источников получения препараты флавина получали названия: лактофлавин, овофлавин, гепатофлавин и т. д.

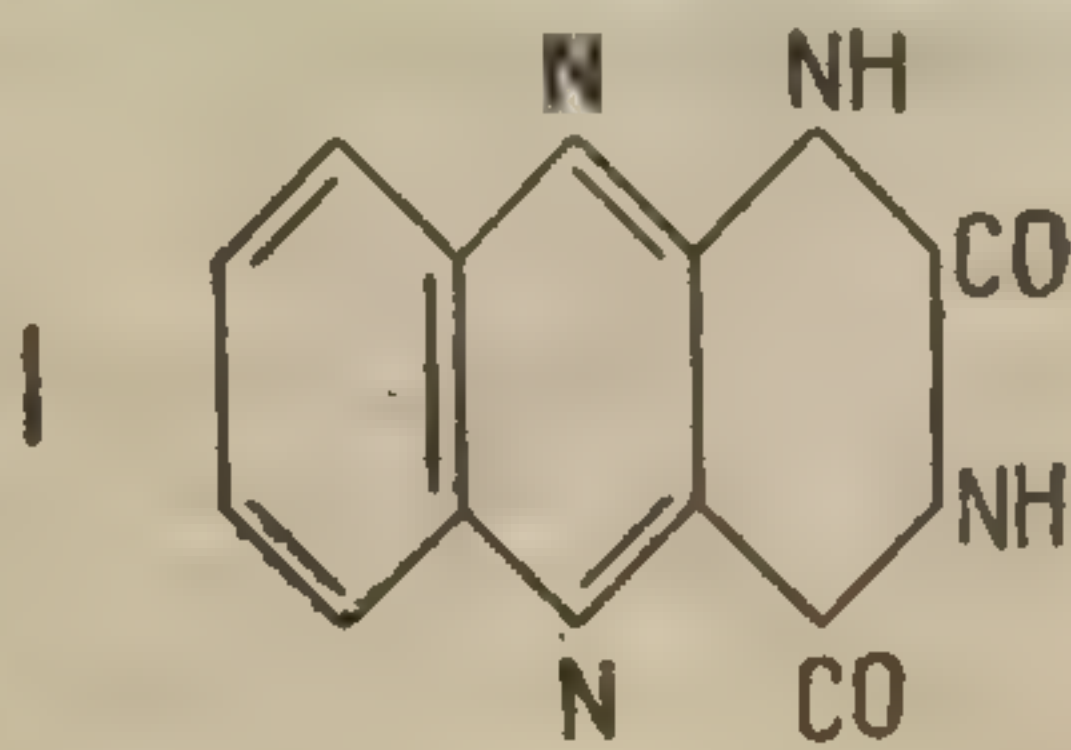
Еще В а р б у р г и Х р и с т и а н в 1933 г. (71) при изучении желтого дыхательного фермента дрожжей установили, что выделенный из этого фермента пигмент, будучи подвергнут в щелочном водном растворе действию ультрафиолетового или естественного света, претерпевает изменения. Возникающий при этом фотодериват, почти не растворимый в воде, хорошо растворим в хлороформе. Выделенное вещество было подвергнуто химическому изучению, позволившему приписать ему эмпирическую формулу $C_{13}H_{12}N_4O_2$. Этот фотодериват желтого пигмента был назван люмифлавином.

К у н с сотрудниками (40, 42, 72) установил для лактофлавина формулу $C_{17}H_{20}N_4O_6$ и нашел (73, 74), что действие света на щелочной раствор препарата в воде ведет к отщеплению от лактофлавина боковой цепи, богатой гидроксильными группами, вследствие чего и получается нерастворимый люмифлавин. Для последнего была твердо установлена формула $C_{13}H_{12}N_4O_2$, из сопоставления которой с формулой лактофлавина можно было сделать заключение, что отщепляющийся под действием света радикал имеет состав $C_4H_8O_4$. Лактофлавин давал тетраацетильные производные, в то время как люмифлавин не ацетилировался. Из этого факта следовало, что четыре атома кислорода, находящиеся в отщепляющемся радикале, относятся к четырем гидроксильным группам. Исследование структуры к соединениям, известным под названием аллоксазинов (I, II), впервые открытых и синтезированных еще в 1891 г.

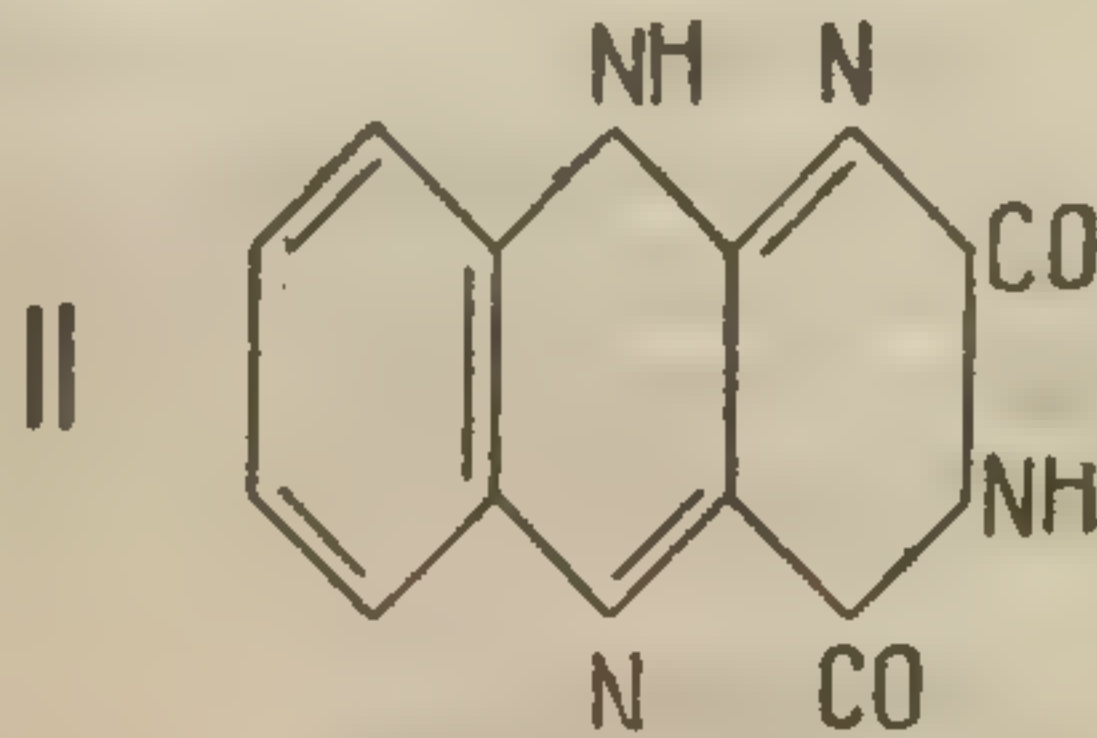
Синтез витамина B_2 был произведен К у н о м с сотрудниками в 1934—1935 гг. (74—77). За исходный продукт для синтеза был взят *m*-диаминоксилан. Путем конденсации 1,2-диметил-4,5-диаминоксилана с аллоксаном был получен биологически неактивный люми-

Алло
Каррер с со
содержания флав
использовавшись
ный препарат вита
ности препарату
10 гамм рибофлави
веса тела на 1,43
2. ХИМИЧЕСКА
Витамин B_2 я
зином (или 6,7-д
турной формулой
Рибофлавин
оранжевого цв
ления и начи
щаются при 27
относительно
но не раство

флавин. При помощи предварительного замещения атома водорода в метил-аминной группе диаминоксилен на углеводный радикал с последующей конденсацией с ксиленом был получен 6,7-диметил-9-*d*-рибофлавин, по своим химическим и биологическим свойствам тождественный естественному витамину B₂.



Аллоксазин

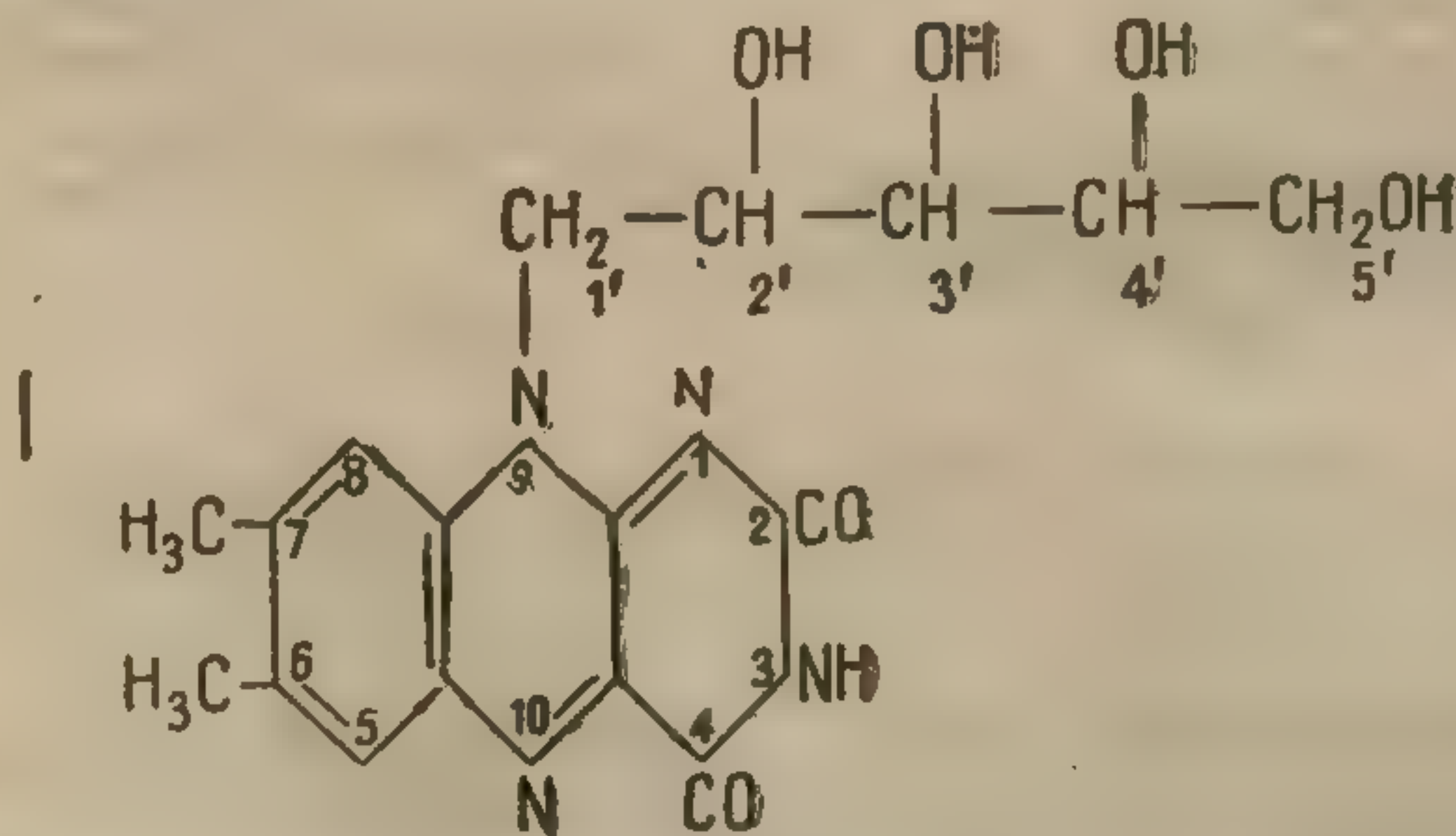


Изоаллоксазин

Каррер с сотрудниками (78—80) в 1935 г. также осуществил синтез ряда флавинов, в том числе 6,7-диметил-9-*d*-рибофлавин, воспользовавшись для этой цели натуральной *d*-рибозой. Полученный препарат витамина B₂ был тождествен по биологической активности препарату Кунна (77). Добавление к искусственной диете 10 гамм рибофлавина в день обеспечивало молодым крысам прирост веса тела на 1,43 г в сутки.

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНА B₂

Витамин B₂ является 6,7-диметил-9- (*d*-1'-рибитил-) изо-аллоксазином (или 6,7-диметил-9-*d*-рибофлавином), с соответствующей структурной формулой (I):



Рибофлавин кристаллизуется в форме игольчатых гроздей желто-оранжевого цвета. Кристаллы не имеют определенной точки плавления и начинают темнеть при температуре около 240° С и разрушаются при 274—282° С (81). Его молекулярный вес 376 (81). Рибофлавин относительно хорошо растворим в воде, особенно в щелочной среде, но нерастворим в обычных жирорастворителях. В чистой воде при

температуре 27,5° С в 100 см³ растворяется 12 мг кристаллов. При отщеплении углеводного радикала получающийся люмифлавин растворим в хлороформе. Рибофлавин устойчив против действия сильных минеральных кислот, но чувствителен к щелочам. Он устойчив против действия окислительных агентов, как перекись водорода, бромная вода и концентрированная азотная кислота, но подвергается окислению хромовой кислотой (81).

Очень характерным свойством рибофлавина является его желто-зеленая флюоресценция в нейтральных растворах. Флюоресценция имеет максимум в пределах от рН 6,0 до рН 7,0 и уменьшается при изме-

нении рН среды как в кислую, так и в щелочную сторону (81). При рН 1,7, так же как при рН 10,2 степень флюоресценции составляет 50% от максимума. Предполагалось, что ее интенсивность пропорциональна концентрации вещества. Но Каррер с сотрудниками (83) установил, что максимальная степень флюоресценции растворов (рН=7,0) рибофлавина наблюдается при концентрации 0,003%, а повышение и понижение концентрации ведет к ослаблению степени флюоресценции.

В нейтральной или кислой среде оптическая активность рибофлавина очень мала. В нефлюоресцирующих щелочных растворах рибофлавин обладает максимальной оптической актив-

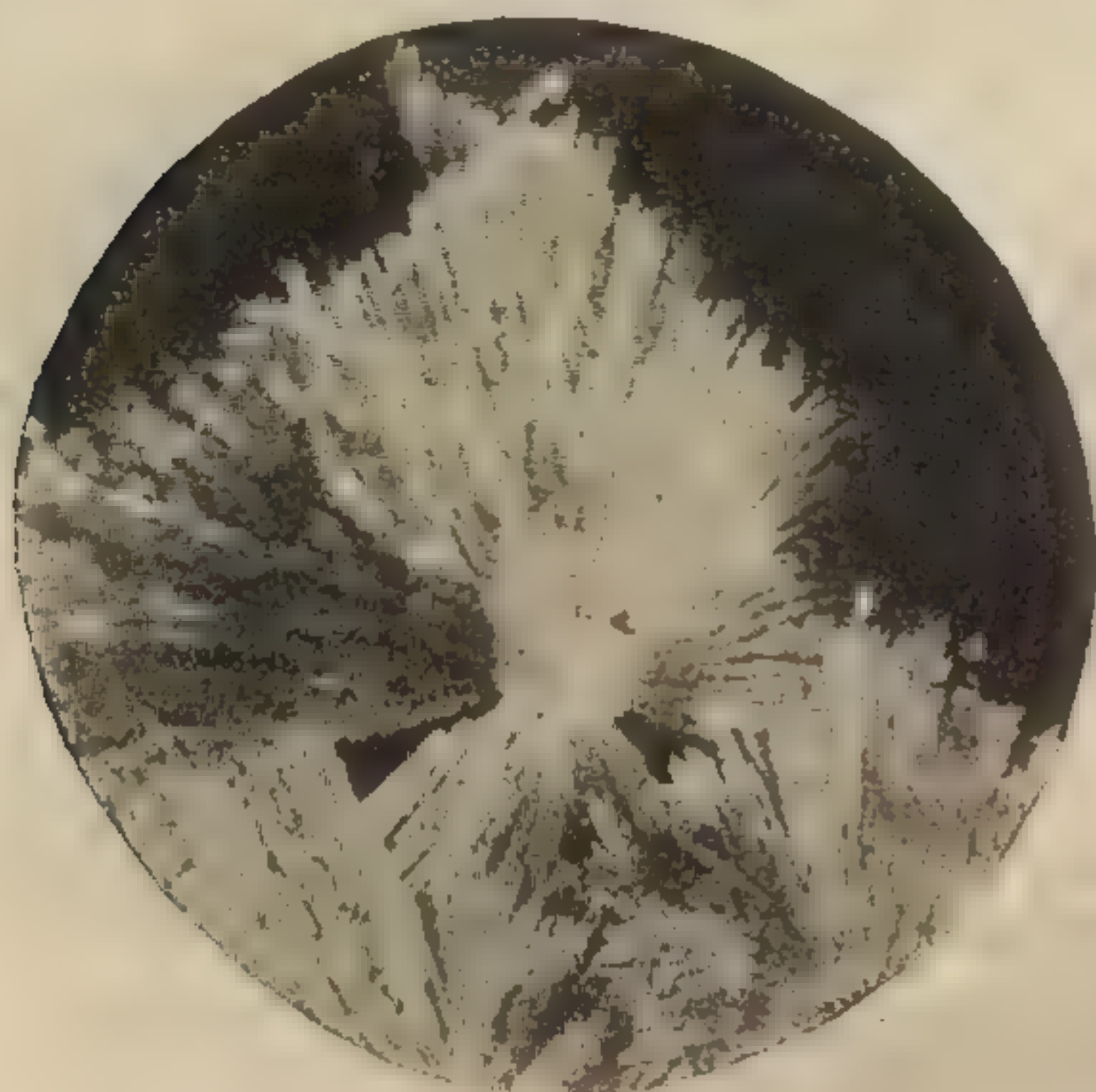


Рис. 4. Кристаллы рибофлавина (из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

растворах рибофлавин обладает ностью (84). Максимум вращения

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0,51^\circ \times 100}{0,447 \times 1} = -114^\circ \text{ (в } 0,1N \text{ NaOH)} \quad (84, 85).$$

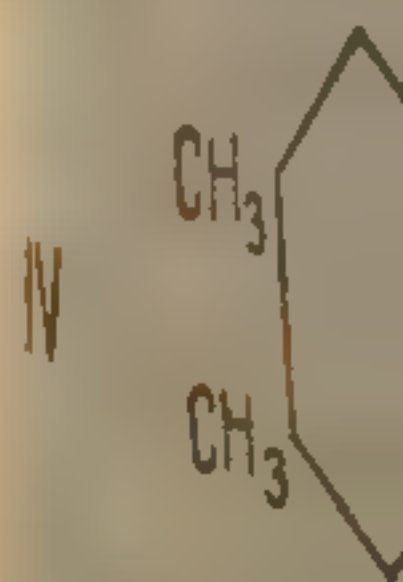
Спектр поглощения рибофлавина характеризуется несколькими полосами с максимумами при 445, 372, 269 и 225 мμ (84).

Прямое действие лучей света ведет к инаktivации рибофлавина. В щелочной среде он переходит в люмифлавин (6,7,9-триметил-изоаллоксазин) (II), вещество, не обладающее биологическими свойствами витамина В₂. В нейтральной и кислой среде освещение рибофлавина приводит к образованию биологически не активного соединения — люмихрома (6,7-диметил-аллоксазин) (III) (86), обладающего сильной голубой флюоресценцией.

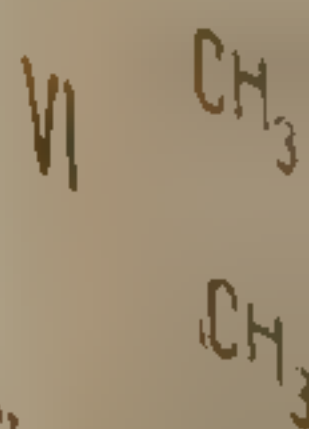


люми

Орто-ксилен при
динитробензен, кот
4-нитро-5-амино-бен
сульфопаратолуино
тате этой реакции



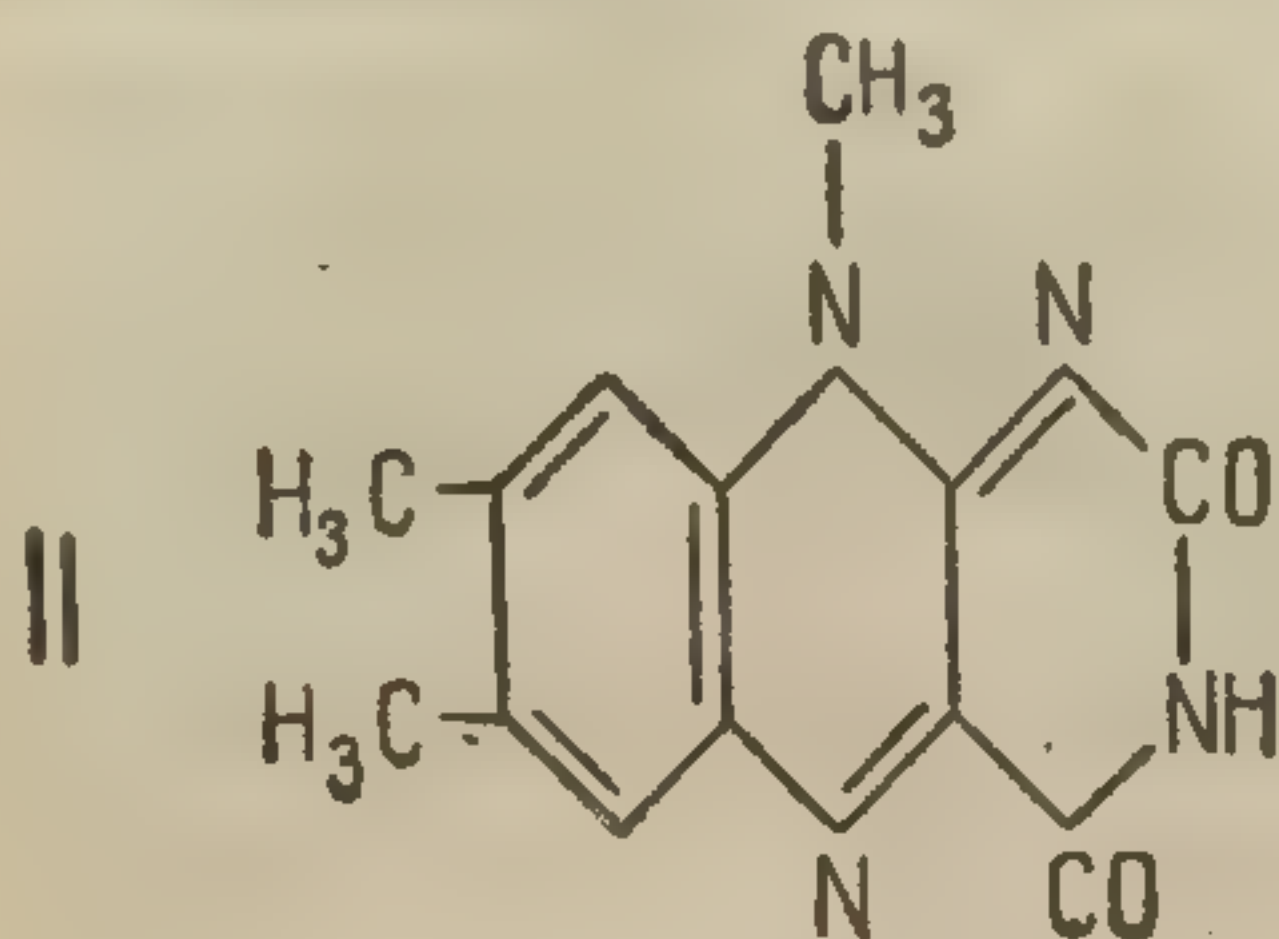
Этот промежуточн
том и щелочью пр
Путем гидроли
смеси ледяной ук



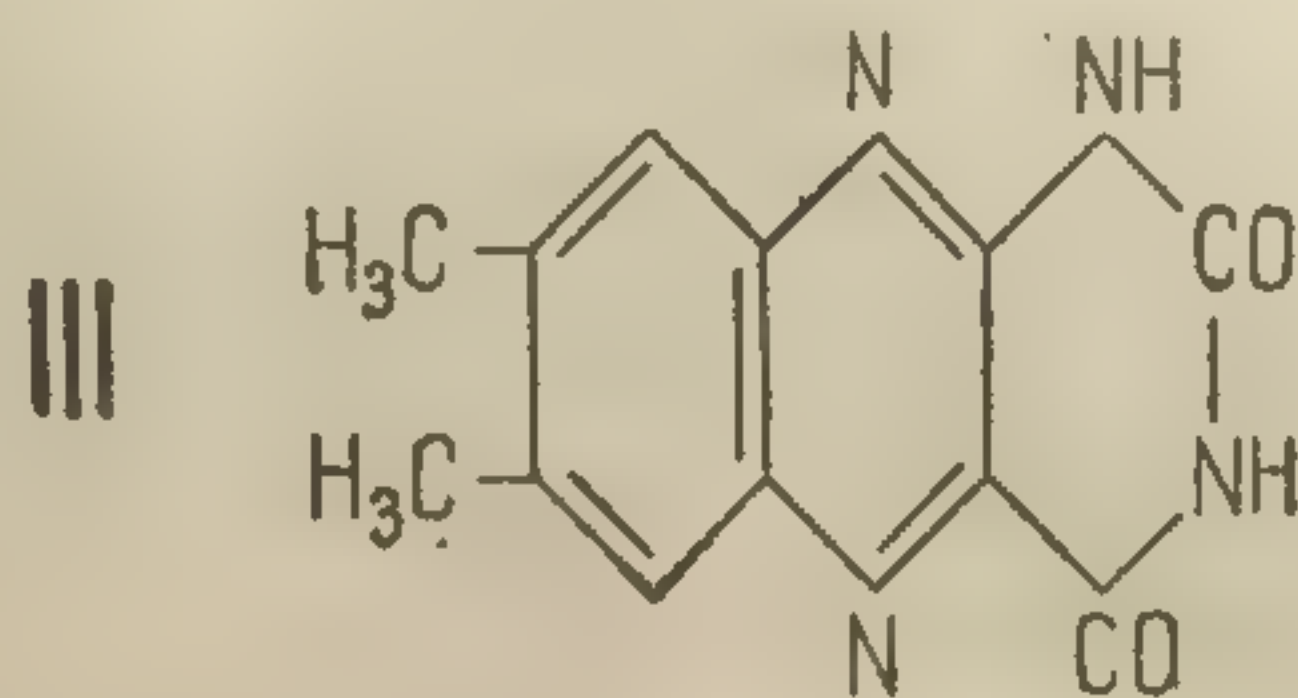
чалось метил-а
цировалась хло
получилось ами

VIII

Синтез люмифлавина был осуществлен К у н о м с сотрудниками (87) по следующей схеме (см. 81):

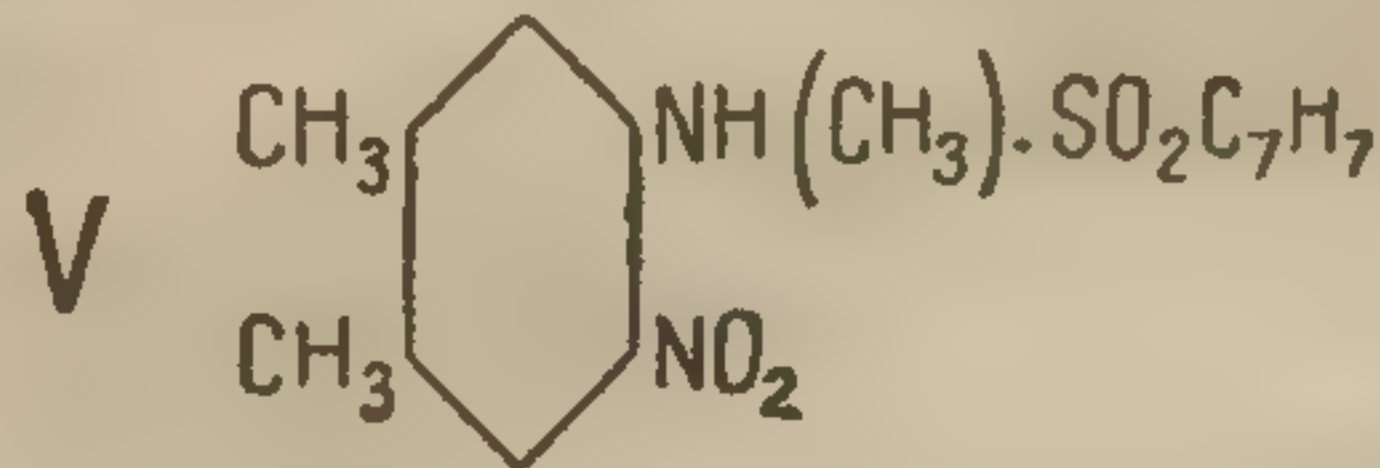
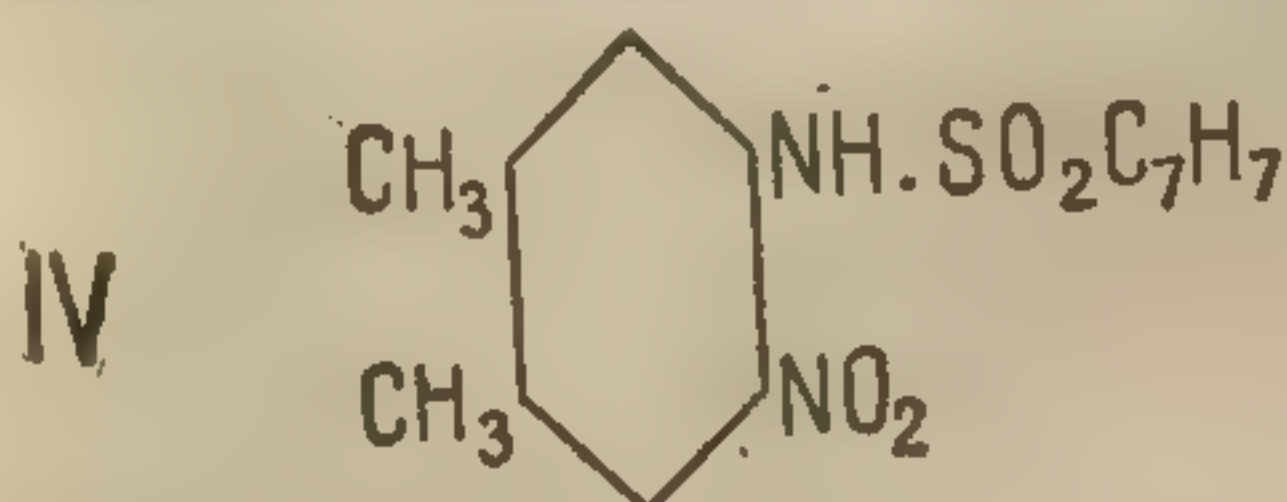


Люмифлавин



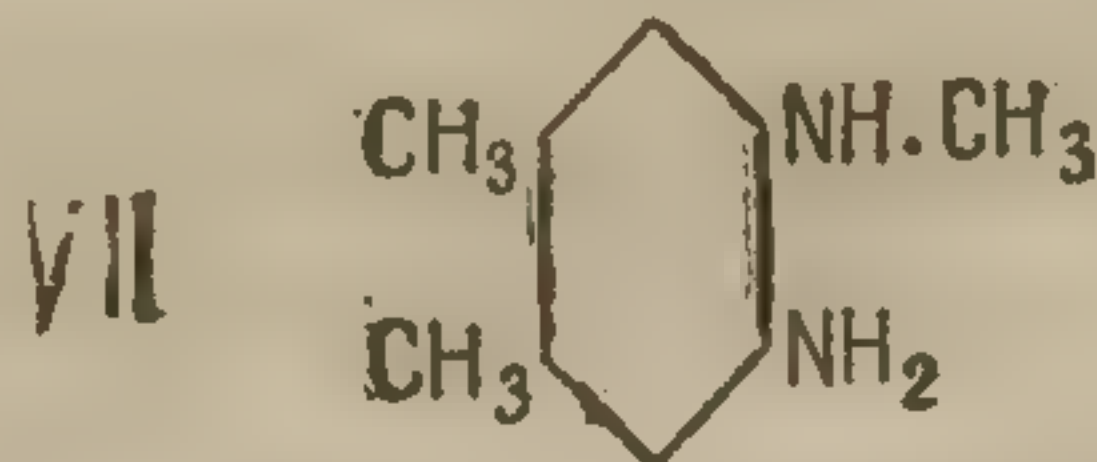
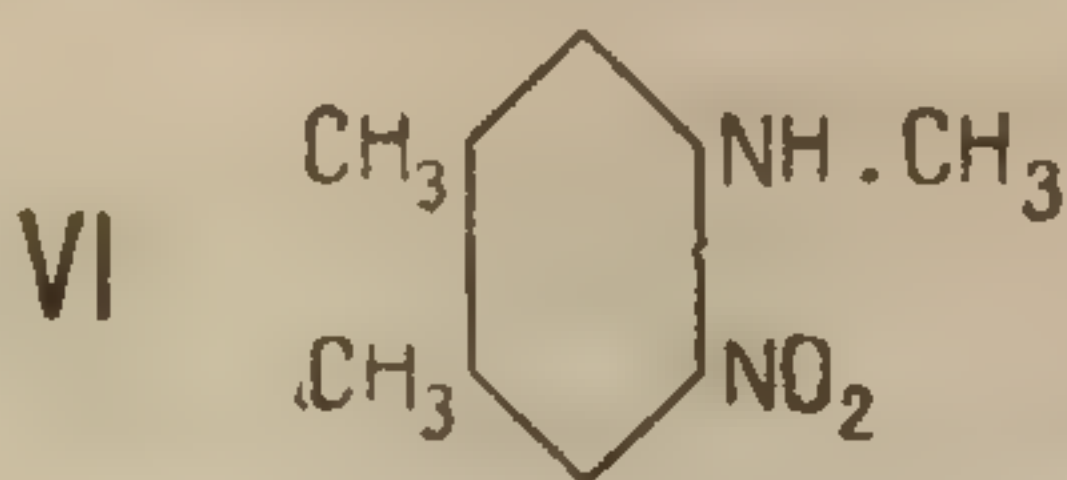
Люмихром

Орто-ксилен при обработке азотной кислотой дает 1,2-диметил-4,5-динитробензен, который при частичной редукции дает 1,2-диметил-4-нитро-5-амино-бензен. Последний нагревается до 100° С с хлористым сульфопаратолуином в пиридине от четырех до пяти часов. В результате этой реакции получается следующий продукт (IV)

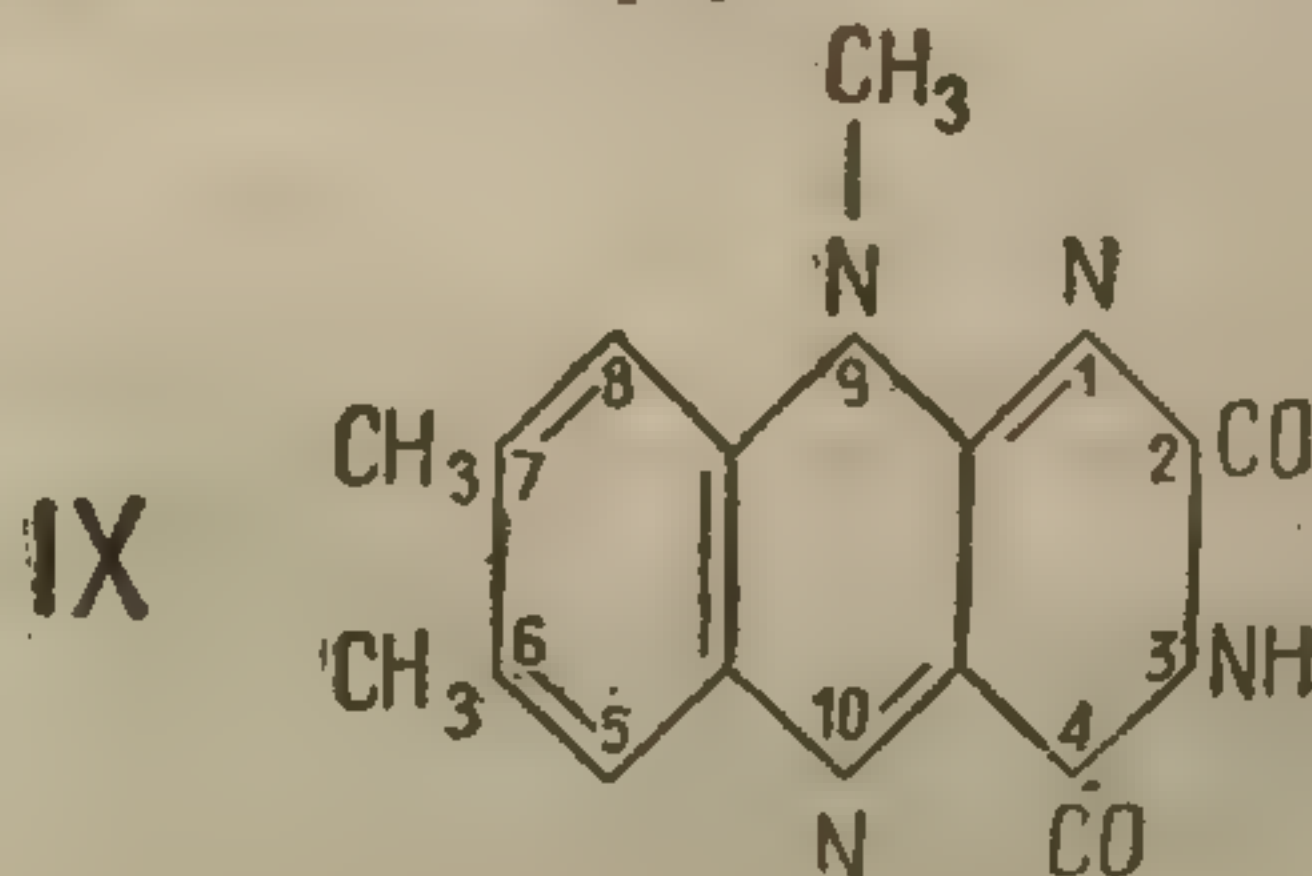
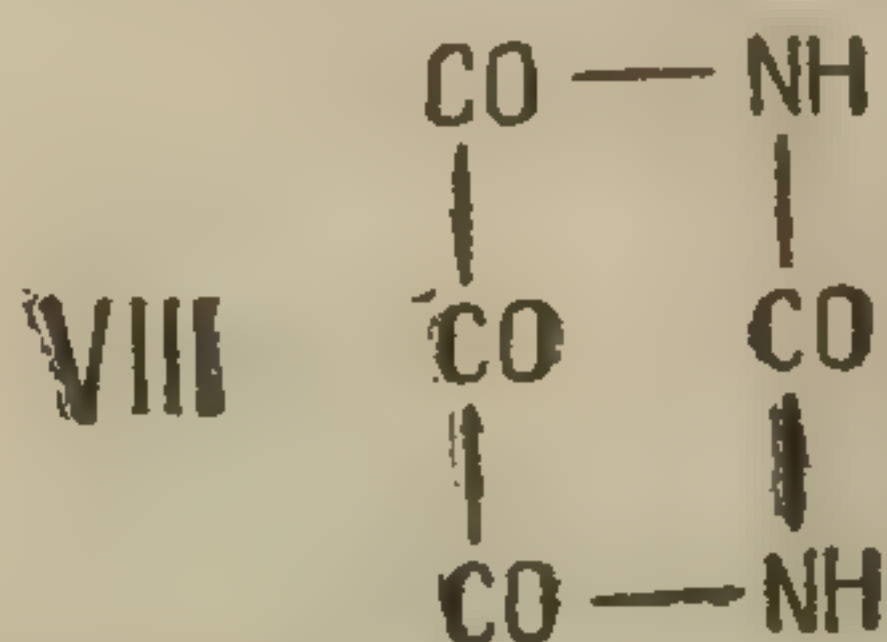


Этот промежуточный продукт в результате обработки диметил-сульфатом и щелочью при 50° С давал производное (V).

Путем гидролиза этого продукта, осуществлявшегося при помощи смеси ледяной уксусной и концентрированной серной кислот, полу-



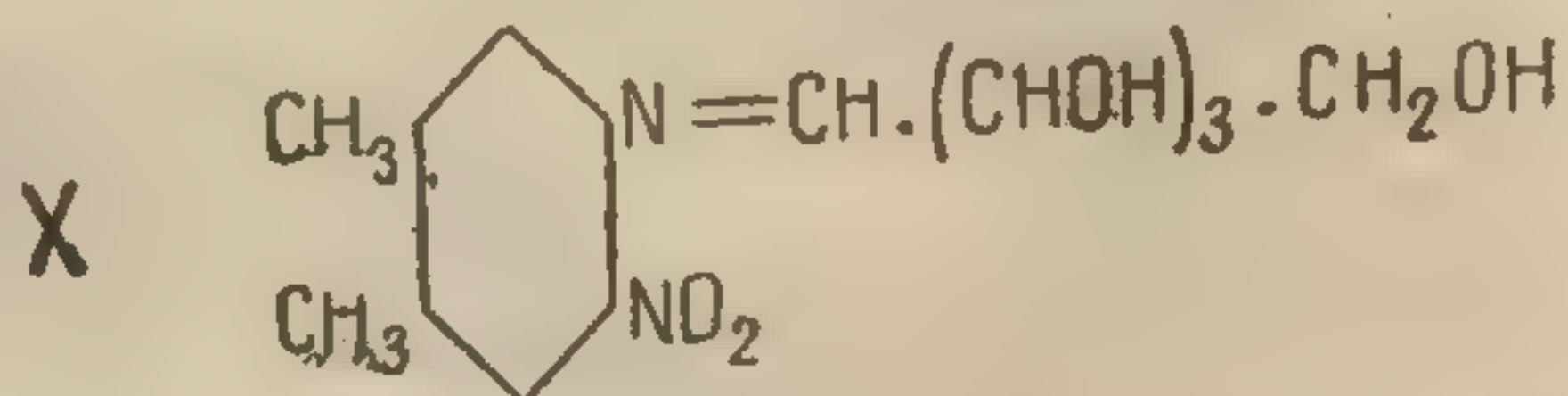
чалось метил-аминопроизводное (VI), нитрогруппа которого редуцировалась хлористым оловом и соляной кислотой, в результате чего получилось аминосоединение, представленное формулой (VII). Гидро-



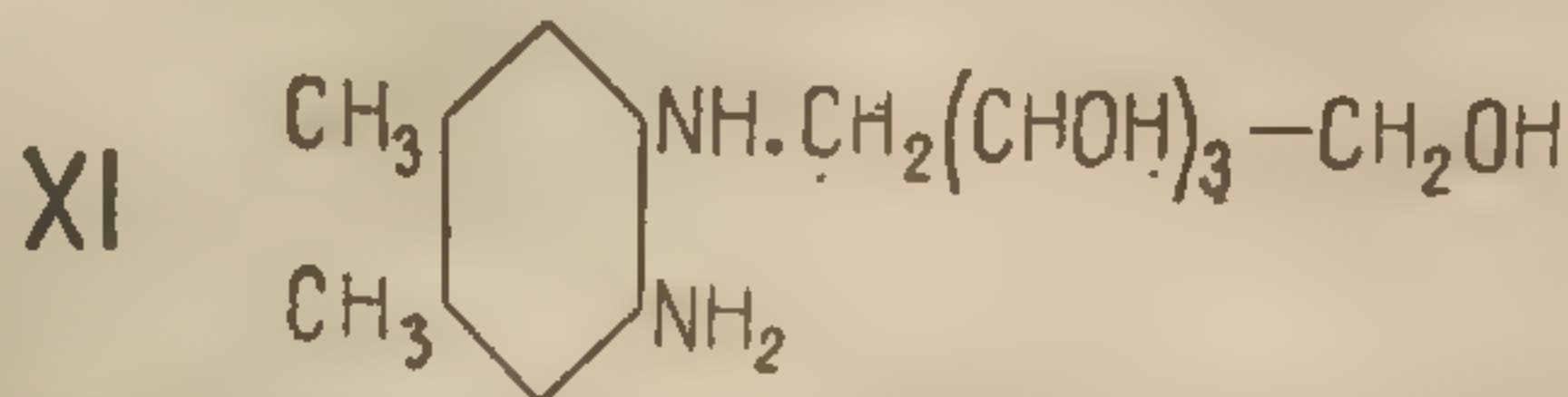
хлорид этого соединения конденсировался с небольшим избытком аллоксана (VIII) в воде при 50—60° С. В результате последней реакции получался люмифлавин (IX) с выходом около 75%.

В связи с отсутствием пентозоподобной боковой цепи, связанной с атомом азота в 9 положении, люмифлавин не обладает биологической активностью. Из восьми существующих стереоизомеров пентоз только один—*d*-рибоза соответствует структуре углеводного радикала естественного витамина В₂.

Синтез рибофлавина был произведен К у н о м (76) следующим образом. Получив 1,2-диметил-4-нитро-5-амино-бензен, автор путем нагревания его с *d*-рибозой синтезировал вещество со структурой (X):



Это вещество редуцировалось при помощи платиновой черни и давало соединение (XI):



Обработка этого вещества аллоксаном в смеси уксусной и борной кислот приводила к конденсации и образованию *d*-рибофлавина.

К а р р е р с сотрудниками (79, 80) также описал синтез *d*-рибофлавина. *d*-Рибоза, применявшаяся в синтезе К у н о м (76) и К а р р е р о м, была приготовлена из *d*-арабинозы, которая в свою очередь была получена из кальциевой соли *d*-глюконовой кислоты.

3. БИОСИНТЕЗ ВИТАМИНА В₂

Биосинтез витамина В₂ осуществляется растительными клетками и микроорганизмами. Его накопление происходит в вакуолях (88, 89), которые у некоторых форм (например, у грибка *Eremothecium Ashbyii*) содержат большое количество кристаллов рибофлавина (90).

Какие условия необходимы или способствуют синтезу витамина В₂ в растениях, еще не известно. Было установлено, что свежепроросшая трава значительно богаче рибофлавином и другими членами комплекса В, чем старая трава (91—105). Уровень концентрации рибофлавина коррелирует с физиологическими стадиями роста и развития растения, как это было найдено при изучении овса. Максимум накопления рибофлавина достигается в продолжение стадии кушения (106).

Многочисленные виды грибков продуцируют рибофлавин. Установлено, что синтез витамина В₂, осуществляемый грибком *Aspergillus niger*, зависит от состава питательной среды. Присутствие марганца тормозит, а отсутствие способствует продукции витамина В₂ (107). Бактерии молочнокислого и маслянокислого брожения чрезвычайно

богаты рибофлавином. Например, *Bac. Delbrückii* содержит 115 мг, а *Clostridium butyricum* 136 мг рибофлавина на килограмм сухого веса (89). Наличие значительного количества рибофлавина у ряда видов бактерий молочнокислого брожения обусловлено не биосинтезом, а аккумуляцией его из окружающей среды. Экспериментально было показано, что *B. Delbrückii*, *Leuconostoc gayoni*, *Streptobacterium casei* и *B. lactis acidii* требуют для своего роста присутствия рибофлавина в питательной среде (108). Однако *Leuconostoc arabinosis*, *L. pentosus*, *L. pentoaceticus*, *L. mannitolocus*, *L. mesenteroides*, *B. braceicae*, *Streptococcus lactis* синтезируют рибофлавин и прекрасно растут на питательных средах, очищенных от этого вещества. К числу видов, продуцирующих рибофлавин и не требующих притока рибофлавина извне, относятся также бактерии колон-дизентерийно-тифоидной группы, аэробные и анаэробные спорообразующие бактерии и многие другие (89, 109, 110).

4. СТАНДАРТЫ ВИТАМИНА B₂

Интернациональная единица для витамина B₂ не была установлена.

Эйлер (111) предложил считать интернациональной единицей навеску, равную 5 гаммам чистого кристаллического рибофлавина. Это количество вещества при ежедневной выдаче обеспечивает прирост тела у молодых крыс от 0,8 до 1,0 г в сутки.

Единица Буркен—Шермана равна тому количеству рибофлавина, которое при ежедневной выдаче крысам сохраняет в течение 56 дней средний прирост веса тела на 3 г в неделю (55, 112). Эта единица равна 2,0—3,0 гаммам рибофлавина (113). Чикк, Коппинг, Эдгар (114), так же как Гиорги (60) принимают за единицу рибофлавина суточную дозу, которая в продолжение 28 дней дает прирост веса тела у молодых крыс в среднем на 10 г в неделю. Этому требованию соответствует навеска, равная 7 гаммам.

5. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА B₂

Рибофлавин присутствует в малых количествах почти во всех клетках растительного и животного происхождения. Ниже приведены цифровые данные, характеризующие достоинства различных источников витамина B₂.

Содержание рибофлавина в микрограммах на грамм свежего продукта (составлено по Гиорги, 1944) (115)

Источник	Микрограмм B ₂ в грамме продукта	Источник	Микрограмм B ₂ в грамме продукта
Дрожжи сухие	61—73	Горох сухой	2—3,13
Мука люцерны сухая	25	Горох зеленый	1—1,8
Овес молотый	2,5	Бобы	0,5—0,63
Маис желтый	1,5	Томаты	0,24—0,4
Отруби риса	1,5	Сливы сушеные	5,2—6,2
Хлеб пшеничный	0,76	Груши	1,0—1,25
Картофель	0,4—0,75	Яблоки	0,4—0,63
Соевая мука	8,5	Бананы	0,7—0,88

Источник	Микрограмм В ₂ в грамме продукта	Источник	Микрограмм В ₂ в грамме продукта
Капуста	0,5—2,5	Мозг быка	2,5
Цветная капуста	1—1,5	Сердце быка	7,6
Морковь	1—1,25	Язык быка	2,0
Свекла красная	1—1,25	Мышцы быка	1,9
Шпинат	2,5—3,13	Молоко цельное	0,6—2,55
Печень быка (сухая мука)	45—58	Сухое молоко	20
" свежая	16—25	Сыр (разные сорта)	4—8
Зародыши пшеницы	7	Яйцо цельное	2,2—2,75
Пшеница цельная	1—1,75	Белок яйца	1,6—2,5
Печень свиньи	23—37	Желток яйца	3,4—4,2
Печень телят	17—21	Печень трески	6,5
Почки быка	16—22	Икра трески	6

Коровье молоко в 3 раза богаче рибофлавином, чем молоко женщины (116). В последнем небольшая часть рибофлавина находится в комбинации с белком (117), в коровьем молоке 90% рибофлавина не связано с белковым носителем (115).

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА В₂

Рибофлавин в живой материи является составной частью ряда ферментных систем, которые регулируют окислительные процессы в клетках. Он связан с углеводным (119, 120) и отчасти жировым (118—121) обменом, а также с метаболизмом аминокислот (122—125). Ответственная роль рибофлавина в различных процессах обмена обуславливает его необходимость для самых разнообразных видов живых существ. Приток рибофлавина из питательной среды необходим для ряда видов бактерий, прекращающих рост при его отсутствии (108, 186, 187).

У высших растений (табака и других) наблюдается стимуляция роста, вследствие добавления к питательному раствору рибофлавина (191), наряду с повышением степени фототропизма (192).

Особый интерес представляет нахождение рибофлавина в ретине глаза. Ретина глаз многих видов животных (193) содержит относительно высокую концентрацию флавина, причем эта концентрация близка к той, которая дает максимум флюоресценции. Предполагается, что флавины принимают участие в процессах, связанных с осуществлением зрения в темноте (194, 195). В отличие от ретины, в роговице глаза крысы было найдено очень мало рибофлавина, всего около 4 или 5 миллимикрограмм (10^{-9}) (196).

Основные специфические симптомы, возникающие на почве недостатка витамина В₂ у разных видов позвоночных животных, проявляются более или менее однотипно. Синдром авитаминоза В₂ хорошо изучен на крысах (115).

Продолжение
Микрогемоглобин
В₂ в граммах
продукта

2,5
7,6
2,0
1,9
0,6—2,5
20
4—8
2,2—2,7
1,6—2,5
3,4—4,2
6,5
6

молоко жен-
а находится
рибофлавина

частью ряда
е процессы
ти жировым
г (122—125).
ссах обмена
зных видов
еды необхо-
отсутствии

стимуляция
рибофлавина

на в ретине
жит относи-
онцентрация
Предпола-
анных с осу-
ины, в рого-
всего около

почве недо-
ных, прояв-
В₂ хорошо

У крыс (на экспериментальной диете, очищенной от рибофлавина) авитаминоз характеризуется задержкой роста и поражением органов эктодермального происхождения, таких, как кожа и глаза. Прогрессивное выпадение волос является одним из ведущих симптомов. Оно локализуется в определенных участках поверхности тела, а именно: на спине в области лопаток по линиям, соединяющим глаза и уши, а также на груди. Вокруг глаз возникают очкообразные голые участки. На коже часто появляются небольшие чешуйки светложелтого цвета. мех становится влажным и липким, и у темноокрашенных животных иногда подвергается частичному поседению. Глаза и веки часто покрываются серозной, красноватой жидкостью (115). Перед гибелью наблюдается вздутие живота и одышка. В хронических случаях был описан педикулез, который исчезал только после выдачи животным рибофлавина (115).

Дэйд с сотрудниками (61, 62) в 1931—1938 гг. наблюдал развитие катаракта у крыс, мышей, обезьян и цыплят: в 100—81% случаев заболевание начиналось с конъюнктивита после 7—8-недельного пребывания на очищенной от витамина В₂ диете. Вслед за конъюнктивитом развивающийся кератит приводил к

потере прозрачности глазного яблока. Выдача в начале заболевания 120 гамм флавина два раза в неделю полностью устраняла катаракт (63). Подобного же характера наблюдение опубликовали в 1935 г. Борн и Пайк (64). Авторы обнаружили развитие катаракта у 31% подопытных животных, не получавших с пищей флавина.

Другим исследователям (см. 115) не удалось обнаружить столь высокий процент поражения глаз катарактом, но васкуляризация роговицы глаза была установлена у большинства подопытных животных.

Вслед за васкуляризацией наблюдается кератит, сопровождающийся некрозом и изъязвлениями. Язвы, как правило, располагаются в центре петель капилляров. Эта стадия поражения глазного яблока напоминает «розовидный кератит» у человека (115).

Мыши, получавшие диету без рибофлавина, выживали в течение 34—252 дней опыта. У них развивался характерный дерматит на голове, главным образом на ушах (132).

Лилли и Себрелл (65) в 1937 г. описали у собак заболевание, названное «желтая печень», развивающееся на экспериментальной диете. Себрелл и Онстотт (66) получили доказательства



Рис. 5. Арибофлавиноз. Поражение слизистых оболочек и кожи в области губ и носа

(из Eddy a. Dalldorf, Avitaminoses, 1944).

в пользу того, что это заболевание является следствием недостатка в диете рибофлавина. Стрит и Каугилл (67) содержали собак на диете, очищенной от витамина B_2 , и наблюдали у них через 102—140 дней опыта развитие коллапса, сопровождающегося падением температуры тела. Это тяжелое патологическое состояние животных, повидимому, было связано с нарушением процесса дыхания тканей и понижением сердечной деятельности.

Потребность в постоянном притоке флавина с пищей была также доказана и для птиц. Было установлено, что для нормального разви-

тия цыплят, кроме антиневритического витамина, необходим фактор роста идентифицированный с флавином (68, 69).

Процент вылупления цыплят из яиц при недостатке рибофлавина понижается, вылупившиеся же цыплята страдают параличом (130). У домашних уток при недостатке витамина B_2 развивается типичный дерматит (131).

Признаки арибофлавиноза у человека были впервые описаны в 1938 г. Себреллом и Бутлером (133, 134, 135). Прежде всего были отмечены изменения в области губ, которые начинаются с побледнения слизистой оболочки в углах рта. Пораженные участки подвергаются мацерации и через несколько дней на них появляются прямые поверхностные трещины. Эти трещины постоянно мокнут и покрываются желтой коркой, которая может быть удалена без кровотечения. Постепенно трещины покрывают всю поверхность губ и прилежащих участков ко-



Рис. 6. Случай арибофлавиноза до лечения рибофлавином (см. рис. 7.)

ность губ. Это поражение слизистой губ и прилежащих участков кожи было названо «шейлозисом».

После этого описания ранних симптомов арибофлавиноза у человека был опубликован ряд сообщений (см. 136), уточняющих и расширяющих познание синдрома этого заболевания.

Обобщая имеющиеся данные, можно охарактеризовать следующим образом симптомы авитаминоза B_2 у человека. Кроме вышеописанных изменений в области рта, патологический процесс захватывает глаза и кожные покровы. Глазное яблоко поражается кератозом, сопровождающимся васкуляризацией роговицы, светобоязнью, потерей остроты зрения, жжением глаз, слезотечением и в некоторых слу-

чаях помутнением роговицы. Кожные же симптомы характеризуются себорреей и наиболее часто проявляются на кожных складках, прежде всего в области верхней губы и носа, вокруг век, на ушах и иногда на других участках тела (136). Арибофлавиноз часто сопровождается стоматитами (201). Все эти изменения, подобно симптомам авитаминоза В₂ у животных, полностью устраняются своевременным введением в организм больного достаточного количества рибофлавина.

Анемия часто сопровождает арибофлавиноз у человека и животных, в связи с чем было предположено, что злокачественная анемия человека, повидимому, обусловлена недостатком рибофлавина. Однако внутримышечные инъекции очищенного флавина, полученного из печени, по данным Стара и Томпсона (137), не оказывают положительного влияния (процент гемоглобина и число эритроцитов у пациентов с злокачественной анемией не повышаются).

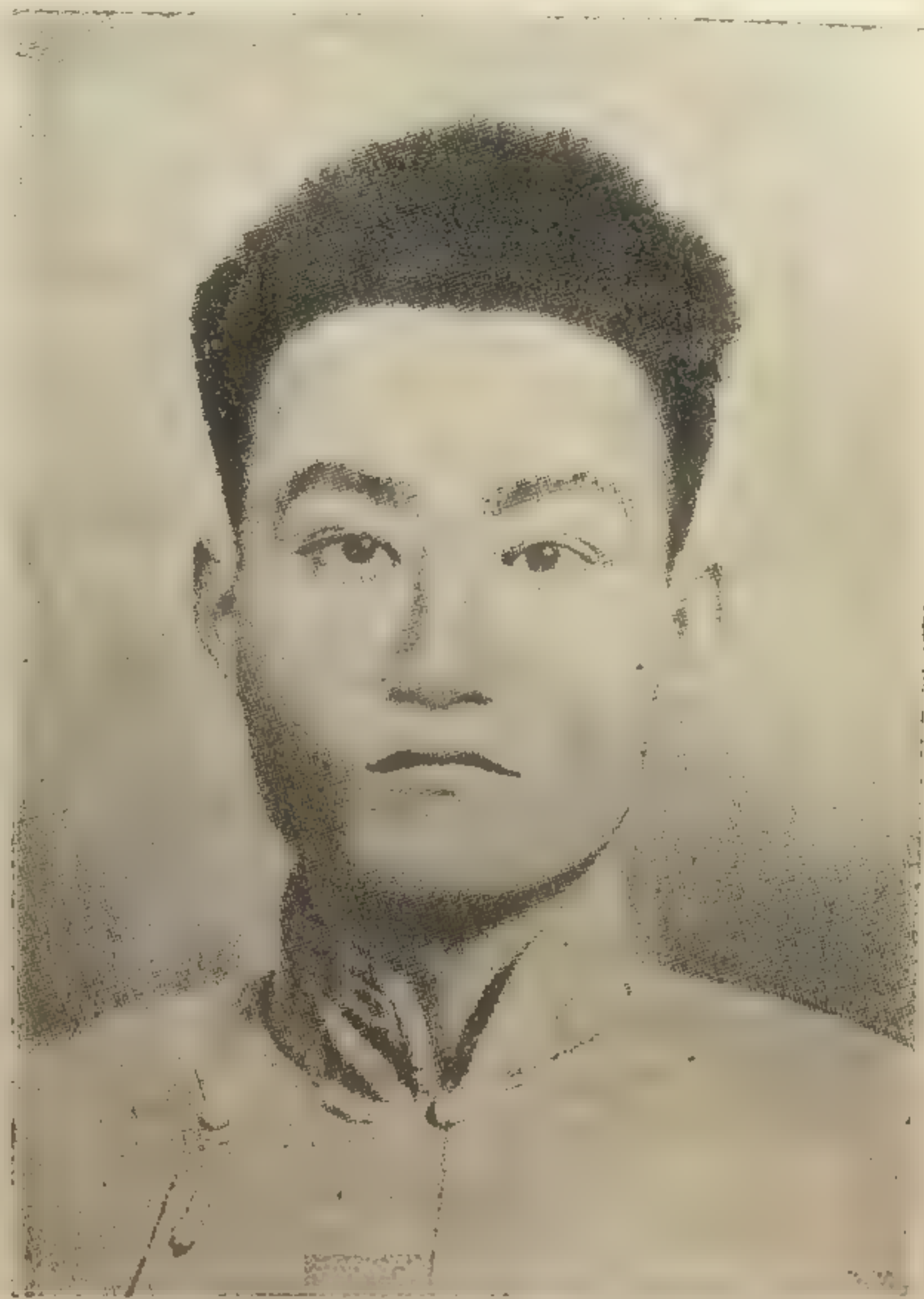


Рис. 7. Тот же самый случай арибофлавиноза (см. рис. 6) после лечения рибофлавином (из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

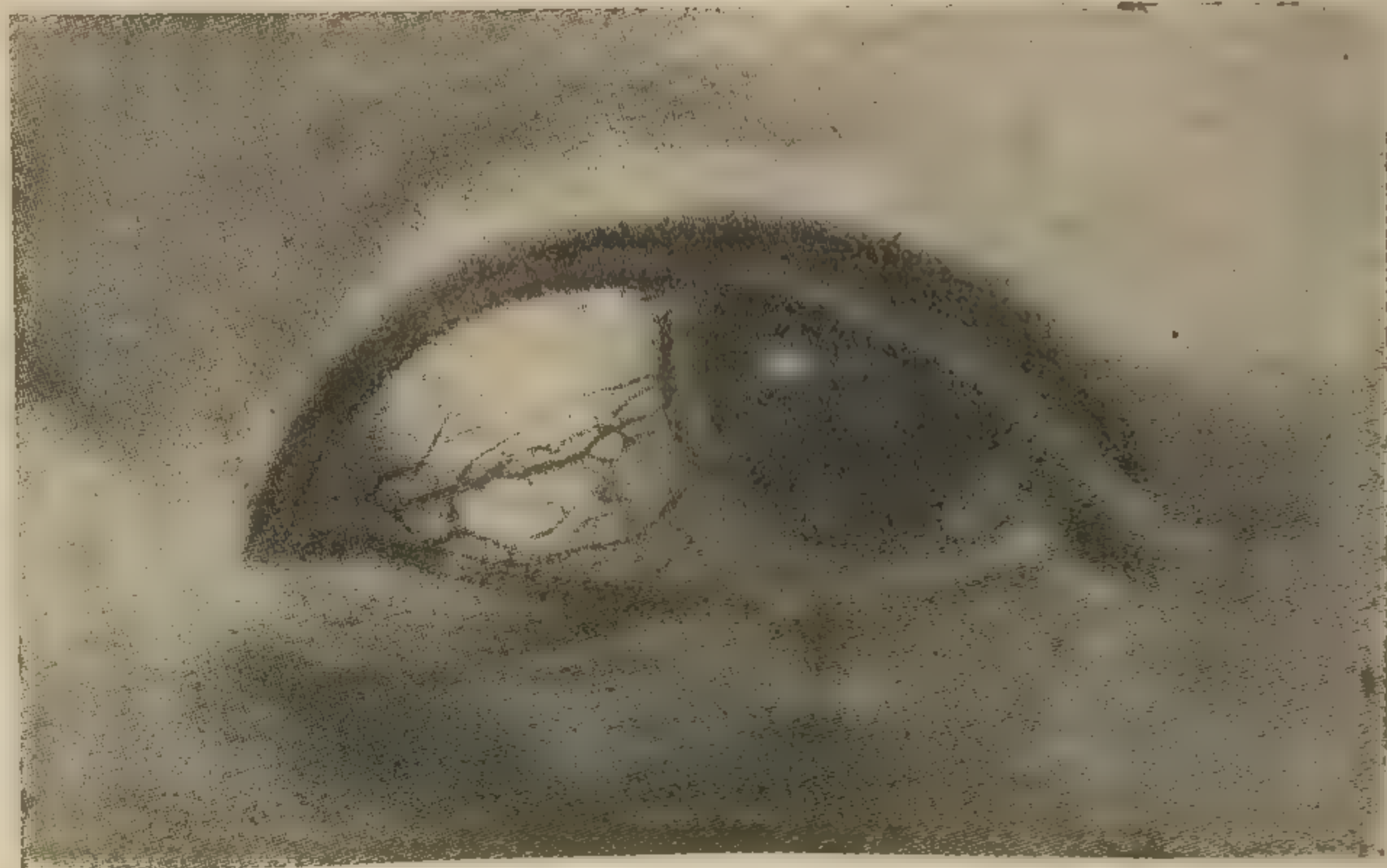


Рис. 8. Васкуляризация глаза при арибофлавинозе (из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

Миллер и Родс (138) при помощи исключения из диеты рибофлавина вызывали у собак заболевание, по своему синдрому напоминающее спруэ. В последующей работе авторы (139) нашли в белке яиц и в концентрате из отрубей риса, очищенного от рибофлавина, вещество, излечивающее злокачественную анемию. Но Гиорги с сотрудниками (140) считает, что рибофлавин определенно повышает образование гемоглобина у подопытных анемичных собак.

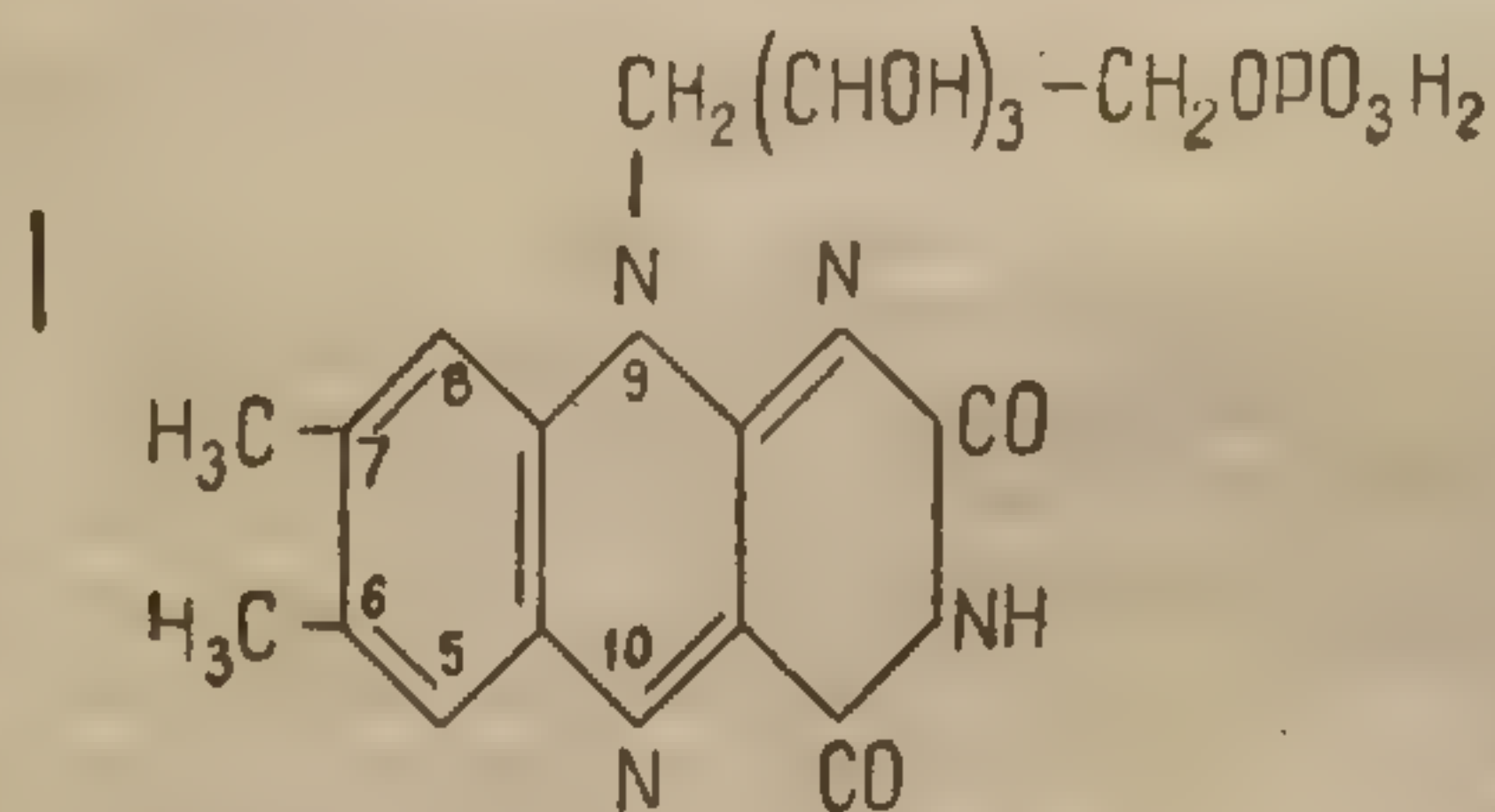
Эльвехем с сотрудниками (141) также установил на собаках, что в отсутствии рибофлавина развивается особый тип анемии, излечивающейся чистыми препаратами витамина В₂.

7. МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА В₂

Рибофлавин найден в источниках растительного и животного происхождения как в свободном состоянии, так и в комбинации с различными специфическими протеинами. Например, в молоке коровы 90% рибофлавина находится в свободной диализированной форме, в большинстве же других естественных источников он связан с высокомолекулярными соединениями (например, в печени, дрожжах, зеленых листьях и т. д.) (115).

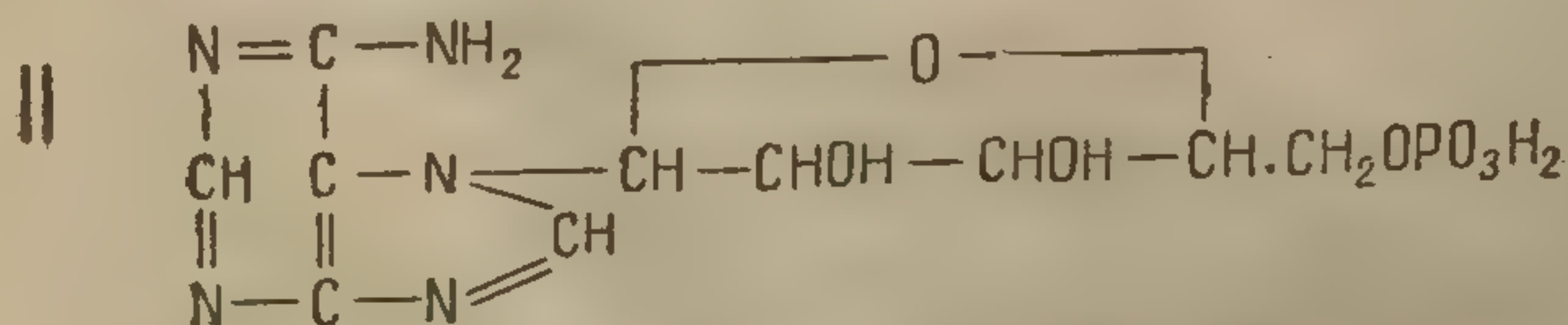
Рибофлавин является составной частью двух коферментов: рибофлавин-моноклеотида и рибофлавин-аденин-динуклеотида.

Моноклеотид представляет собою рибофлавин-5-фосфорную кислоту. Он был впервые выделен из сердечной мышцы и назван «цитофлав» (48). Его структурная формула (I) была подтверждена синтезом (142)



Рибофлавин-5'-фосфорная кислота

Рибофлавин-аденин-динуклеотид при гидролизе дает выход двум веществам: рибофлавин-5-фосфорной кислоте (или рибофлавин-нуклеотиду) (I) и адениловой кислоте (II) (143, 144).



Адениловая кислота

Рибофлавин-аденин-динуклеотид широко распространен в тканях животных и в микроорганизмах.

Коферменты — моонуклеотид и аденин-динуклеотид, содержащие в своем составе рибофлавин, являются передатчиками водорода. Перенос водорода происходит через посредство гидрирования атомов азота в изоаллоксазиновой части молекулы коферментов. Процесс этот обратим: активированный водород реагирует с молекулярным кислородом или передается какому-либо другому акцептору.

Рибофлавин-моонуклеотид, в комбинации со специфическими протеинами, образует ферментные системы, к числу которых относится желтый окислительный фермент, открытый В а р б у р г о м и Х р и с т и а н о м (46, 71) в дрожжах. Этот фермент был изолирован в кристаллическом состоянии Т е о р е л л е м (148) путем комбинации катафореза с фракционированием при помощи обработки сернокислым аммонием. Катафорез был использован с целью отделения фермента от больших количеств полисахаридов; обратимое отщепление протеинового и рибофлавинового компонентов этого фермента совершалось при диализе против воды. Активность фермента восстанавливалась при смешивании водных растворов этих компонентов на холоду (148). Молекулярный вес фермента был высчитан К ö р у и к к о м и П е д е р с е н о м (149), показавшими, что фермент содержит одну молекулу рибофлавина (молекулярный вес 376) на молекулу фермента, с общим молекулярным весом в 80 000. Изoeлектрическая точка для него была найдена при рН около 5,2.

Т е о р е л л ь (150) нашел, что рибофлавин представлен в упомянутом ферменте как эфир фосфорной кислоты.

К у н с сотрудниками (151) синтезировал рибофлавин-5'-фосфорнокислый эфир (6,7-диметил-9-d-рибофлавин-5'-фосфорная кислота) и нашел, что он идентичен цитофлаву, выделенному из мышцы сердца.

Фосфорнокислый радикал является соединительным звеном между рибофлавиновым и протеиновым компонентами фермента (152). Было высказано предположение, что протеиновый компонент фермента связан с фосфорнокислым радикалом и со свободной имидной группой в 3 положении рибофлавин-5'-фосфорнокислого эфира.

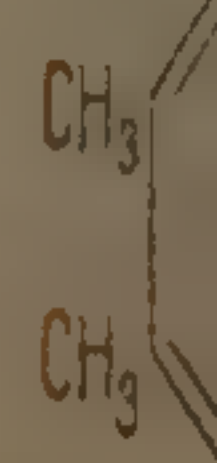
Рибофлавин сам по себе значительно менее эффективен, чем его фосфорнокислый эфир в комбинации с протеиновым компонентом. Блокировка водородным атомом имидной группы в 3 положении предотвращает образование комплекса — рибофлавин-протеина.

К у н и его сотрудники дали формулу этого комбинированного соединения (III).

Желтый окислительный фермент содержит 15,9% протеина и 0,043% фосфора. Он обладает тремя определенными максимумами абсорбции света, в области длины волн 265, 380 и 465 мμ.

Желтый окислительный фермент катализирует дегидрирование кодегидразы I и II и является передатчиком водорода при окислении глюкозы в биологических системах (153, 154). Этот процесс протекает через гидрирование атомов азота в 1 и 10 положениях изоаллоксазиновой части молекулы фермента (IV).

Получен в результате
в желтый фермент. А
мента реагирует с моле
для другому акцептору



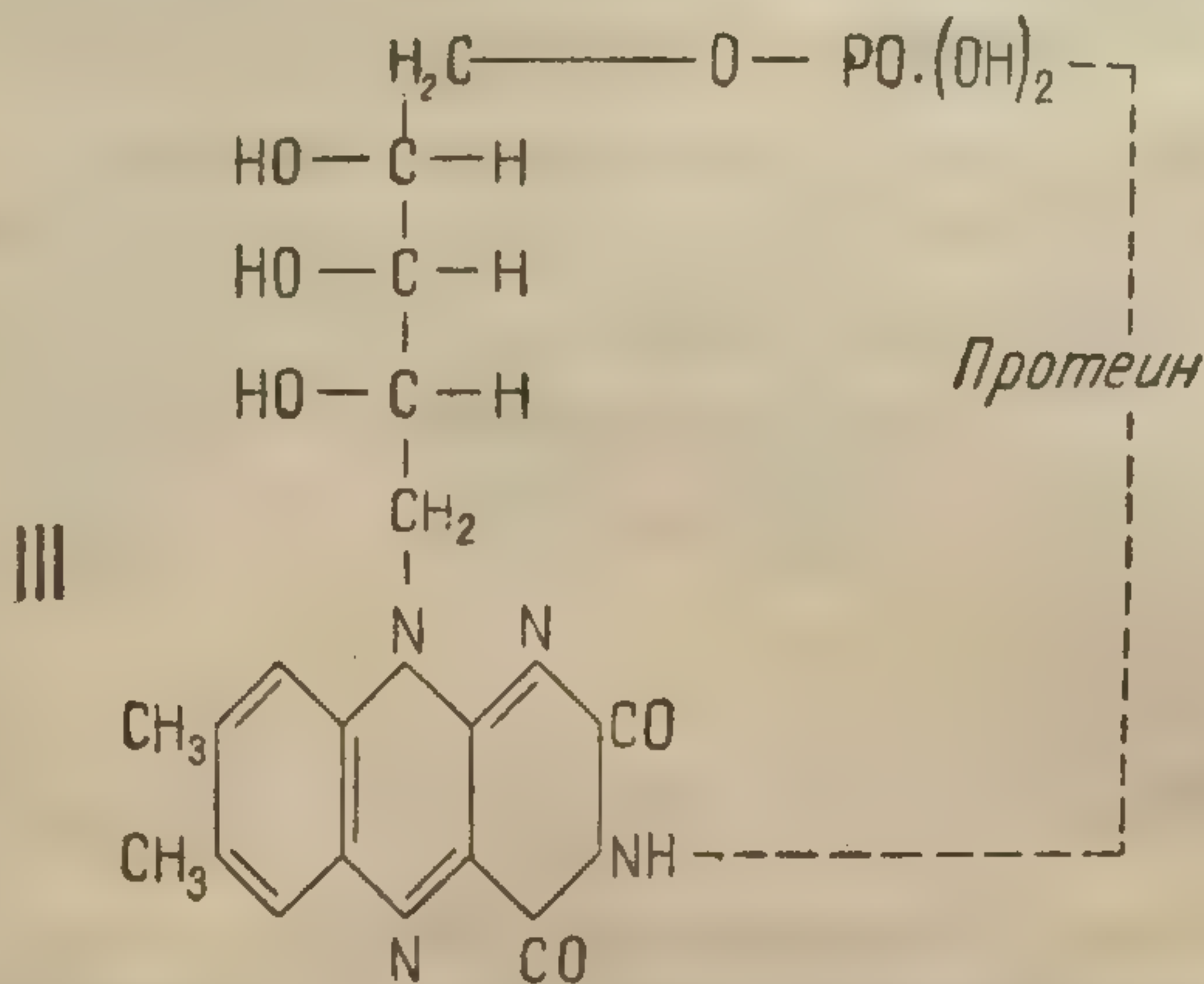
Другим ферментом
является «цитохромре
дыхательного фермент
ховый носитель. Этот
дегидрирование коде

IV

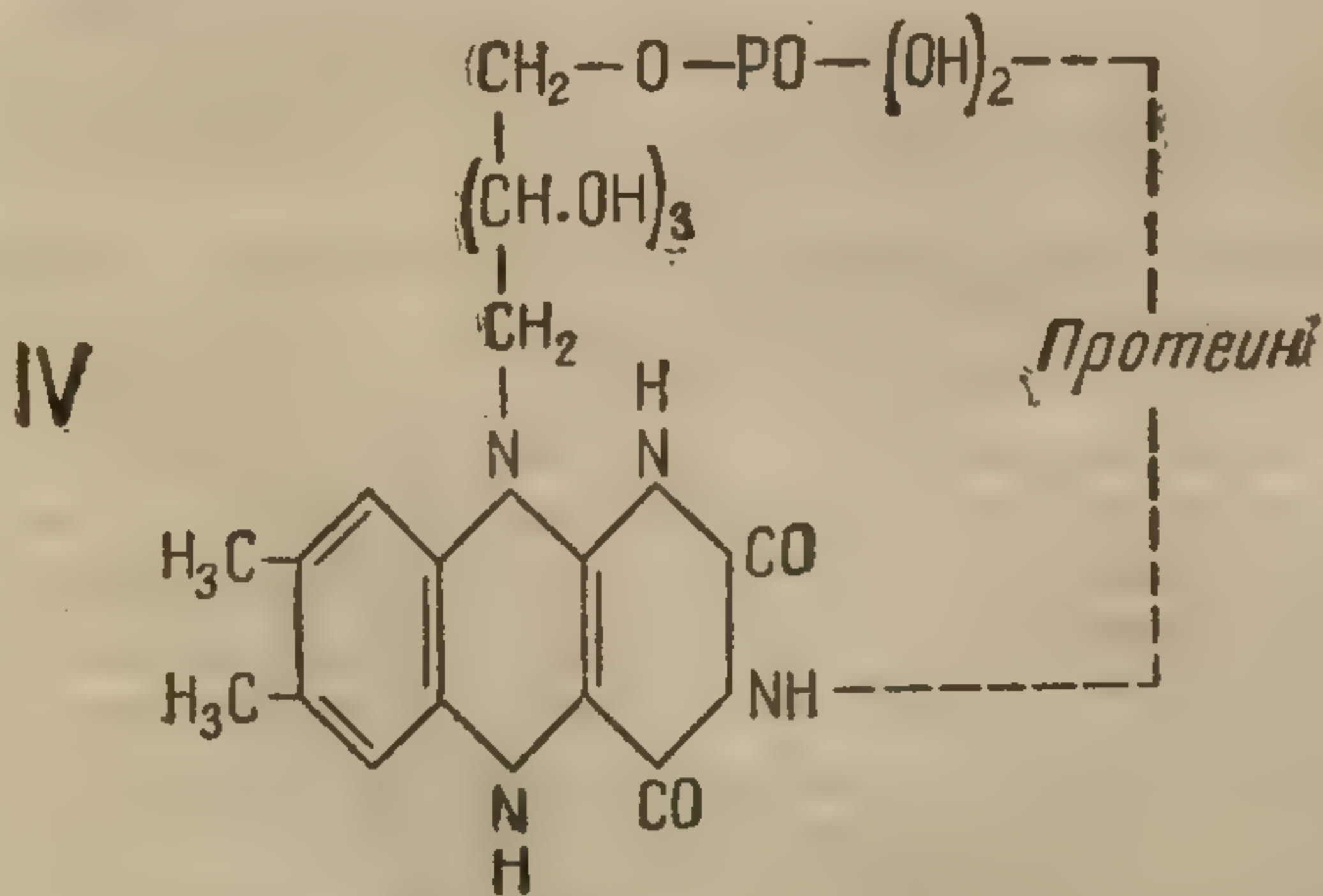


Рибофлавин-аде
158), найденных в
дрожжах (159—162
дегидрирование ко

При этом возникающая лейкоформа может легко дегидрироваться в желтый фермент. Активированный водород редуцированного фермента реагирует с молекулярным кислородом или передается какому-либо другому акцептору.



Другим ферментом, содержащим рибофлавин-монопнуклеотид, является «цитохромредуктаза». Он отличается от «старого» желтого дыхательного фермента тем, что имеет в своей структуре другой белковый носитель. Этот энзим в биологических системах катализирует дегидрирование кодегидразы (155).



Рибофлавин-аденин-динуклеотид входит в состав диафораз (156—158), найденных в животных и растительных тканях (145—147), в дрожжах (159—162) и в бактериях (163). Диафоразы осуществляют дегидрирование кодегидраз I и II (164, 165). Акцептором водорода

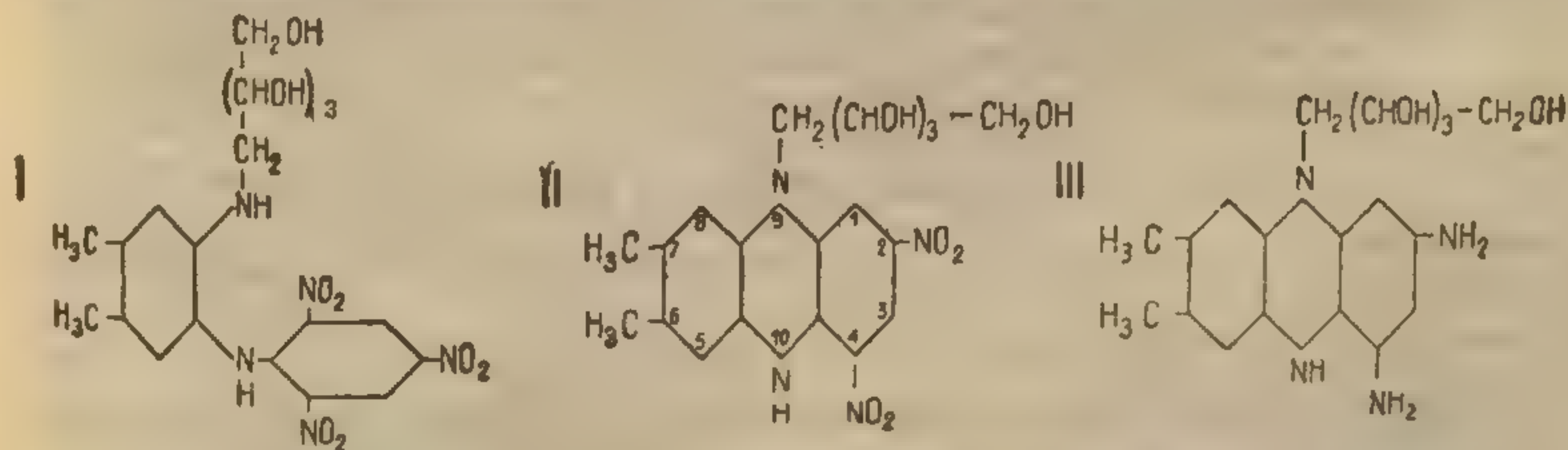
Специфичность действия флавинов на бактерии молочнокислого брожения
[по Мёллеру, 1940 (171)]

Препарат	S. casei		B. lactis acidii		Рост крыс
	рост	концентрация 10 ⁻⁷ г/см ³	рост	концентрация 10 ⁻⁷ г/см ³	
6,7-диметил- <i>d</i> -рибофлавин	+++	0,5	+++	0,5	+++
6-метил- <i>d</i> -рибофлавин	+	3	+	0,5	+++
7-метил- <i>d</i> -рибофлавин	++	1	++	1	+++
6-этил-7-метил- <i>d</i> -рибофлавин	++ (+)	0,5	++	1	+++
6,7-диметил- <i>d</i> -арабофлавин	0	10	0	10	++ или 0
6,7-диметил- <i>l</i> -арабофлавин	0	10	+	10	+
6-этил-7-метил- <i>l</i> -арабофлавин	0	10	0	10	0
6,7-диметил- <i>d</i> -глюкофлавин	0	10	0	10	0
9- <i>d</i> -рибофлавин	0	10	0	10	0
5,6-бензо-рибофлавин	0	10	0	10	0
6, 7, 9-триметил-изоаллоксазин (люмифлавин)	0	300	0	300	0
6, 7-диметил-аллоксазин	0	300	0	300	0
Тетрацетат рибофлавин	0	1	0	1	+++

9. ИНГИБИТОРЫ ВИТАМИНА В₂

Вуллей (172) описал метод синтеза 2,4-диамино-6,7-диметил-9-рибитил-9,10-дигидрофеназина, который оказался ингибитором витамина В₂. Выдача этого вещества животным ведет к появлению симптомов авитаминоза В₂, а в культурах микроорганизмов создает недостаточность рибофлавина.

Этот синтез диаминофеназина основан на методах получения 2,4-динитро-10-алкилдигидрофеназинов и совершается через превращение *l*-рибитил-амино-2-амино-4,5-диметилбензена ■ замещенный дифениламин (I). Последний переводится в 2,4-динитро-6,7-диметил-9-рибитил-9,10-дигидрофеназин (II), который был редуцирован в амин (III). Таким путем получается соединение, подобное по своей структуре рибофлавину.



Диаминофеназин задерживает рост культур бактерий *Lactobacillus casei*, и эта задержка снимается введением добавочного количества рибофлавина. Действие диаминофеназина имеет место, видимо, только в культурах тех видов бактерий, которые нуждаются для своего роста в рибофлавине. Таким же действием обладает и динитрофеназин, вещество более устойчивое, чем диаминофеназин.

Динитрофеназин вызывал у мышей задержку роста, типичную для авитаминоза В₂ (арибофлавиноз), которая снималась только большими дозами рибофлавина. Обычно это патологическое явление, вызванное даже значительными дозами феназина, не приводило животных к гибели, как это наблюдается в случае авитаминоза В₁, возникающего при помощи выдачи животным больших доз пиритинамина (173) (см. также 174—176).

Задержка роста была вызвана К у н о м (177) у ряда культур бактерий путем применения 6-7-дихлор-9-рибитил-изоаллоксазина. Это соединение сходно по своей структуре с рибофлавином за исключением того, что метильные группы в нем замещены на атомы хлора. Недавно был открыт новый ингибитор рибофлавина, представляющий собой 6,7-диметил-9-(d-l-дульцитил)-изоаллоксазин, отличающийся от витамина В₂ структурой боковой цепи (202) (см. главу XX).

9. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ВИТАМИНЕ В₂

Организм животных и человека лишен способности синтезировать рибофлавин, и потребность в витамине В₂ удовлетворяется за счет поступления активного вещества с пищей. Растения и бактерии как правило самостоятельно осуществляют биосинтез рибофлавина, но и среди них существуют виды, нуждающиеся в притоке этого вещества из питательной среды.

Уровень потребности в витамине В₂ у человека варьирует в зависимости от возраста и физиологического состояния организма.

National Research Council (U. S. A.) рекомендовано для мужчин в среднем около 3 мг, для женщин 2,2—2,7 мг рибофлавина в сутки. Во второй половине беременности — не менее 2,5 мг, в продолжение же лактации — 3 мг в сутки.

Для детей в возрасте до одного года требуется 0,6 мг, от 1 года до 3 лет — 0,9 мг, от 4 до 6 лет — 1,2 мг, от 7 до 9 лет — 1,5 мг и от 10 до 12 лет — 1,8 мг рибофлавина в сутки.

Для девушек в возрасте от 13 до 15 лет суточная доза рибофлавина равна 2 мг, а с 16 до 20 лет — 1,8 мг. Для юношей соответствующие дозы равны 2,4 и 3,0 мг рибофлавина.

Потребность взрослого человека в рибофлавине
[по У н г л е ю, 1944 (178)]

Дневная доза в мг	Примечание	Авторы
От 5 до 15	Излечивает заболевание глаз.	Сиденстрикер, Келли, и Уивер, 1941.
от 2 до 3	Уровень потребности, установленный путем изучения запасов и выделения из организма.	Себрелл, Бутлер, Вудей и Исбелл, 1941, Эммери, 1936.
от 1,2 и выше	Минимум потребности.	Розе, 1937, Стибелинг, 1937.
0	Заболевание глаз, рта и кожи. Задержка роста.	

Согласно перечисленным в таблице данным, минимальной дневной дозой рибофлавина следует считать навеску около 1,2 мг. Однако Кейс и другие (179) показали, что выдача 0,31 мг на 1000 кал пищи (т. е. около 0,90 мг в сутки) подопытным здоровым субъектам обеспечивала сохранение здоровья в течение 5 месяцев наблюдения.

При хроническом недостатке в пище тиамин (B_1) повышается потребность в рибофлавине. Это явление, по мнению Шурра (188, 189), связано с нарушением абсорбции последнего. При длительном недостатке витамина B_1 падает выделение рибофлавина с мочой (188), а в таких органах, как печень, почки, сердце и тимус, у подопытных животных рибофлавина становится почти на 80% меньше, чем в тех же органах у контрольных животных (189). Однако имеются наблюдения противоположного характера, свидетельствующие о повышении на 50% содержания рибофлавина в печени крыс, лишенных притока витамина B_1 (190).

Экспериментально доказана необходимость регулярного поступления рибофлавина в организм крыс, мышей и обезьян (61, 62, 132), свиней (180), собак (66, 67) и других видов млекопитающих животных. Исключение составляют жвачные — коровы (181, 182) и овцы (183), у которых бактериальная флора, населяющая желудок (рубец), продуцирует рибофлавин и снабжает их организм этим веществом. Доказано, что для птиц (126—131), в частности для кур, постоянный приток рибофлавина с пищей абсолютно необходим в дозах от 230 до 245 гамм на 100 г рациона (128, 129).

Насекомые нуждаются в витамине B_2 (184, 200), но некоторые виды, например, личинки moskitов, не удовлетворяются чистым рибофлавином и требуют притока в готовом виде рибофлавин-динуклеотида (185).

Большинство видов бактерий синтезирует витамин B_2 , но существуют формы, рост которых задерживается в случае отсутствия в питательной среде рибофлавина. К числу бактерий, не синтезирующих рибофлавин, относятся молочнокислые формы: *B. Delbrückii*, *Leuconostoc gayoni*, *Streptobacterium casei* и *B. lactis acidii* (108) и некоторые другие виды (186, 187).

Введение избытка рибофлавина в организм животного через рот не вызывало токсических явлений (197, 198). Интраперитонеальные инъекции больших доз рибофлавина приводили животных к гибели (198, 199).

ЛИТЕРАТУРА

1. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 15, 311, 1913.
2. McCollum E. V. and Davis M., J. Biol. Chem., 20, 641, 1915.
3. McCollum E. V. and Davis M., J. Biol. Chem., 23, 181, 1915.
4. McCollum E. V. and Davis M., J. Biol. Chem., 23, 231, 1915.
5. McCollum E. V. and Kennedy C., J. Biol. Chem., 24, 491, 1916.
6. Func C. and Macallum A. B., J. Biol. Chem., 27, 63, 1916.
7. Mitchell H. H., J. Biol. Chem., 40, 399, 1919.
8. Drummond J. C., Biochem. J., 14, 660, 1920.
9. Eijkman C., Arch. Schiffstropen-Hyg., 15, 698, 1911.

10. Funk C., J. Physiol., 43, 395, 1911.
11. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 31, 149, 1917.
12. Drummond J. C., Biochem. J., 11, 255, 1917.
13. McCollum E. V. and Simmonds N., J. Biol. Chem., 33, 55, 1918.
14. Cooper E. A., Biochem. J., 7, 268, 1913.
15. Emmett A. D. and McKim L. H., J. Biol. Chem., 32, 409, 1917.
16. Steenbock H., J. Biol. Chem. 29, XXVII, 1917.
17. Osborne T. B., Wakeman A. J. and Ferry E. L., J. Biol. Chem., 39, 35, 1919.
18. Daniels A. L. and McClurg N., J. Biol. Chem., 37, 201, 1919.
19. McCollum E. V., Simmonds N. and Pitz W., J. Biol. Chem., 29, 341, 1917.
20. Chick H. and Hume E. M., Proc. Roy. Soc. (London), B. 90, 60, 1917.
21. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 37, 187, 1919.
22. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 39, 29, 1919.
23. Hopkins F. G., Biochem. J. 14, 721, 1920.
24. Cooper E. A., J. Hyg., 14, 12, 1914.
25. Sugiura K. and Benedikt S. R., J. Biol. Chem. 36, 171, 1918.
26. McCollum E. V., Simmonds N. and Parsons H. T., J. Biol. Chem., 36, 197, 1918.
27. Smith M. I., J. Lab. Clin. Med. 11, 712, 1926.
28. Smith M. I. and Hendrick E. G., U. S. Pub. Health Repts., 41, 761, 1926.
29. Seidell A., U. S. Pub. Health Repts., 39, 294, 1924.
30. Seidell A., Bull. Soc. Chim. Biol., 8, 746, 1926.
31. Peters R. A., Biochem. J., 18, 858, 1924.
32. Kinnersley H. W. and Peters R. A., Biochem. J., 19, 820, 1925.
33. Chick H. and Roscoe M. H., Biochem. J., 23, 498, 1929.
34. Chick H. and Roscoe M. H., Biochem. J., 23, 504, 1929.
35. Goldberger J., Wheeler G. A., Lillie R. D. and Rogers L. M., U. S. Pub. Health Repts., 41, 297, 1926.
36. Goldberger J. and Lillie R. D., U. S. Pub. Health Repts., 41, 1025, 1926.
37. Aykroyd W. R. and Roscoe M. H., Biochem. J., 23, 483, 1929.
38. Aykroyd W. R., Biochem. J., 24, 1479, 1930.
39. Sure B., Kik M. C. and Smith M. E., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 28, 498, 1931.
40. Kuhn R., György P. und Wagner-Jauregg T., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 66, 317, 1933.
41. Kuhn R., György P. und Wagner-Jauregg T., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 66, 576, 1933.
42. Kuhn R., György P. und Wagner-Jauregg T., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 66, 1034, 1933.
43. Kuhn R., György P. und Wagner-Jauregg T., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 66, 1577, 1933.
44. Warburg O. und Christian W., Naturwissensch., 20, 688, 1932.
45. Warburg O. und Christian W., Naturwissensch., 20, 980, 1932.
46. Warburg O. und Christian W., Biochem. Z., 254, 438, 1932.
47. Bleyer B. und Kallman O., Biochem. Z., 155, 54, 1925.
48. Banga I. und Szent-Györgyi A., Biochem. Z., 246, 203, 1932.
49. Ellinger P. und Koschura W., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 66, 315, 1933.
50. Ellinger P. und Koschura W., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 66, 808, 1933.
51. Ellinger P. und Koschura W., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 66, 1411, 1933.
52. György P., Kuhn R. und Wagner-Jauregg T., Klin. Wochschr., 12, 1241, 1933.
53. György P., Kuhn R. und Wagner-Jauregg T., Z. physiol. Chem., 223, 241, 1934.

54. György P., van Kleeven F. W., Kuhn R. und Wagner-Jauregg T., Z. physiol. Chem., 223, 236, 1934.
55. Bourquin A. and Sherman H. C., J. Am. Chem. Soc., 53, 3501, 1931.
56. Booher L. E., J. Biol. Chem., 102, 39, 1933.
57. Booher L. E., J. Biol. Chem., 107, 591, 1934.
58. György P., Nature, 133, 488, 1934.
59. György P., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 37, 313, 1937.
60. György P., Biochem. J., 29, 741; 760; 767, 1935.
61. Day P. L., Darby W. J. and Langston W. C., J. Nutrition, 13, 383, 1937.
62. Day P. L., Langston W. C. and O'Brien C. S., Am. J. Ophth., 14, 1005, 1931.
63. Day P. L., Darby W. J. and Cosgrove K. W., J. Nutrition, 15, 83, 1938.
64. Burne M. C. and Pyke M. A., Biochem. J., 29, 1865, 1935.
65. Lillie R. D. and Sebrell W. H., Nat. Inst. of Health Bull., No 162, part 4, 37, 1937.
66. Sebrell W. H. and Onstott R. H., U. S. Pub. Health Reports, 53, 83, 1938.
67. Street H. R. and Cowgill G. R., Am. J. Physiol., 125, 323, 1939.
68. Hauge S. M. and Carrick C. W., J. Biol. Chem., 69, 403, 1926.
69. Norris L. C., Heuser G. F., Wulghus H. S. and Ringrose A. T., Bull. 660, Corn. Univ. Agric. Exper. Sta. 1936 ит. no McCollum E. V., Orent-Keiles E. and Day H. G., The never knoveledge of nutrition, fifth edit., N. Y., Macmillan Co.
70. Kuhn R. und Ströble R., Ber. deutsch. Chem. Gessellsch. 70, 753, 1937.
71. Warburg O. und Christian W., Biochem. Z., 266, 377, 1933.
72. Kuhn R., György P. und Wagner-Jauregg T., Naturwissen-schaften, 21, 560, 1933.
73. Kuhn R. und Rudy H., Ber. deutsch. chem. Gesellsch. 67, 892, 1934.
74. Kuhn R. und Rudy H., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 67, 1298, 1934.
75. Kuhn R. und Weygand F., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 67, 2084, 1934.
76. Kuhn R., Reinemund K. und Weygand F., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 68, 1765, 1935.
77. Kuhn R., Angew. Chem., 49, 6, 1936.
78. Karrer P., Schopp K., Benz F. und Pfähler K., Helvet. Chim. Acta, 18, 69, 1935.
79. Karrer P., Becker B., Benz F., Frei P., Salomon H. und Schopp K., Helv. Chim. Acta, 18, 1435, 1935.
80. Karrer P. und Meerwein H., Helv. Chim. Acta, 19, 264, 1936.
81. Booher L. E., J. Am. Med. Ass., 110, 1105, 1938.
82. Kuhn R. und Moruzzi G., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 67, 888, 1934.
83. Karrer P. und Fritzsche H., Helv. Chim. Acta, 18, 911, 1935.
84. Kuhn R. und Rudy H., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 68, 169, 1935.
85. Karrer P. und Fritzsche H., Helv. chim. Acta, 18, 1026, 1935.
86. Karrer P., Salomon H., Schöpp K., Schlittler E. und Fritzsche H., Helv. Chim. Acta. 17, 1010, 1934.
87. Kuhn R. und Reinemund K., Ber. deutsch. chem. Gesellsch., 67, 1932, 1934.
88. Schopfer W. H., C. R. Soc. phys. Hist. Nat. Genève, 58, 1941.
89. Schopfer W. H., Plants and vitamins. Chronica Botanica Company U. S. A., 1943.
90. Gulliermond A., Rev. de Mycol., 1, 115, 1936.
91. Richardson A. E. V., Trumble H. C. and Shapter R. E., Australia Council Scient. and Ind. Res. Bull., 66, 35, 1932.
92. Poijarvi I., Nord Jordbrugstforskning, 520, 1933—34.
93. Hosterman W. H., and Hall W. L., J. Am. Soc. Agronom. 30, 564, 1938.

94. Shutt F. T., Tr. Roy. Soc. Canada, ser. 3, sect. 3, 23, 133, 1929.
95. Philips M., Davis B. L. and Weihe H. D., J. Agr. Res., 64, 533, 1942.
96. Norman A. G. and Richardson H. L., Biochem. J., 31, 1556, 1937.
97. Norman A. G., Biochem. J., 33, 1201, 1939.
98. Dutcher R. A., Pennsylvania Exp. Sta., Tech. Bull., 275, 1932.
99. Virtanen A. I., Hausen S. V. und Saastamoinen S., Biochem. Z., 267, 179, 1933.
100. Atkeson F. W., Peterson W. J. and Aldous E. A., J. Dairy Sci., 20, 557, 1937.
101. Smith M. C. and Stanley E. B., J. Agr. Res., 56, 69, 1938.
102. Moon F. E., Empire J. Exp. Agr. Sci., 6, 235, 1938; 7, 225; 235, 1939.
103. Seshan P. A. and Sen K. C., J. Agr. Sci., 32, 194, 1942.
104. Hunt C. H. and Bethke R. M., J. Nutrition, 20, 175, 1940.
105. Hunt C. H., Record P. R. and Bethke R. M., Ohio Exp. Sta. Bull., 576, 1936.
106. Kohler G. O., J. Biol. Chem., 152, 215, 1944.
107. Lavollay J. et Laborey F., C. R. Acad. Sc. (Paris), 208, 1056, 1939.
108. Snell E. E. und Strong F. M., Enzymologia, 6, 186, 1939.
109. Krauskopf E. J., Snell E. E. and McCoy E. Enzymologia, 7, 327, 1939.
110. Boissevain C. H., Drea W. F. and Schultz H. W., Proc. soc. Exp. Biol. and Med., 39, 481, 1938.
111. v. Euler H., Institut international de Chimie Solvay, Sixième Conseil de Chimie, rapport et discussions les Vitamines et les Hormones, Paris, 1938.
112. Bourquin A., Experiments on the quantitative determination of vitamin G. Dissertation, Columbia University, New-York, 1929. Цит. no Sherman H. C. and Smith S. L. The vitamins, 1931.
113. Von Euler H., Karrer P., Adler E. und Malmberg M., Helv. Chim. Acta, 17, 1157, 1934.
114. Chick H., Copping A. M. and Edgar C. E., Biochem. J., 29, 722, 1935.
115. Evans E. A., The biological action of the vitamins. A Symposium. György P., Riboflavin, p. 54, 1944; Sydenstricker V. P., Sebrell W. H., Cleckley H. M. and Krause H. D. J. Am. Med. Ass., 114, 2437, 1940; Eckardt R. E. and Johnson L. V. Arch. Ophth., N. S. 21, 315, 1939; 23, 899, 1940.
116. György P., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 35, 204, 1936.
117. Ellinger P. and Koschura W., Nature, 133, 553, 1934.
118. Rosenberg H. R., Chemistry and Physiology of the vitamins. Interscience Publishers, N. Y., 1945.
119. Franke W. und Deffner M., Lieb. Ann., 541, 117, 1939; Lieb. Ann., 532, 1, 1937.
120. Mueller D., Biochem. Z., 199, 136, 1928; 232, 423, 1931.
121. McHenry E. W. and Gavin G., J. Biol. Chem., 125, 653, 1938.
122. Warburg O. und Christian W., Biochem. Z., 295, 261, 1938; 298, 150, 1938.
123. Negelin E. und Brömel H., Biochem. Z., 300, 225, 1939.
124. Straub F. B., Nature, 141, 603, 1938.
125. Krebs H. A., Biochem. J., 29, 1620, 1935.
126. Halpin G., Holmes C. E. and Hart E. B., Wis. Agr. Exp. Sta. Bull. 428, 48, 1934.
127. Bethke R. M., Record P. R. and Kennard D. C., J. Nutrition, 12, 297, 1936.
128. Davis H. J., Norris I. C. and Heuser G. F., Poultry Sci., 17, 81; 87, 1938.
129. Heuser G. F., Wilgus H. S. and Norris L. C., Poultry Sci., 17, 105, 1938.
130. Schumacher A. E. and Heuser G. F., Poultry Sci., 18, 369, 1939.

131. Lepkovsky S. and Jukes T. H., *J. Nutrition*, 12, 515, 1938.
132. Jones J. H., Foster C., Dorfman F. and Hunter G. L., *J. Nutrition*, 29, 127, 1945.
133. Sebrell W. H. and Butter R. E., *U. S. Pub. Health Rep.*, 53, 2282, 1938.
134. Sebrell W. H. and Butter R. E., *U. S. Pub. Health Rep.*, 54, 2121, 1939.
135. Sebrell W. H., *J. Am. Med. Ass.*, 110, 1665, 1938.
136. Evans E. A., The biological action of the vitamins. A Symposium. Sebrell W. H., Human riboflavin deficiency (Ariboflavinosis), p. 73, 1944.
137. Stare F. J. and Thompson L. D., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 33, 64, 1935.
138. Miller D. K. and Rhoads C. P., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 30, 540, 1932.
139. Miller D. K. and Rhoads C. P., *New England J. Med.*, 211, 921, 1934.
140. György P., Robscheit-Robbins F. S. and Whipple G. H., *Am. J. Physiol.*, 122, 154, 1938.
141. Spector H., Maass L. M., Elvehjem C. A. and Hart E. B., *J. Biol. Chem.*, 150, 75, 1943.
142. Kuhn R., Rudy H. und Weygand F., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 69, 1543, 1936; 69, 1974, 1936.
143. Warburg O. und Christian W., *Biochem. Z.*, 298, 150, 368, 1938.
144. Abraham E. P., *Biochem. J.*, 33, 543, 1939.
145. Karrer P., Frei P., und Meerwein M., *Helv. Chim. Acta*, 20, 79, 1937.
146. Karrer P., Frei P., Ringer B. H. und Beudas H., *Helv. Chim. Acta*, 21, 826, 1938.
147. Warburg O., Christian W. und Griese A., *Biochem. Z.*, 295, 261, 1938; 297, 417, 1938.
148. Theorell H., *Biochem. Z.*, 272, 155, 1934.
149. Kerwick R. A. and Pedersen K. O., *Biochem. J.*, 30, 2201, 1936.
150. Theorell H., *Biochem. Z.*, 275, 37, 1934.
151. Kuhn R., Rudy H. und Weygand F., *Ber. deutsch. chem. Gesellsch.*, 69, 2034, 1936.
152. Kuhn R. und Rudy H., *Ber. deutsch. chem. Gesellsch.*, 69, 1974, 1936.
153. Theorell H., *Biochem. Z.*, 278, 263, 1935.
154. Theorell H., *Erg. Enzymforsch.*, 6, 111, 1937.
155. Haas E., Horecker B. L. and Hogness T. R., *J. Biol. Chem.*, 136, 747, 1940.
156. v. Euler H. und Hellström H., *Z. physiol. Chem.*, 252, 31, 1938.
157. v. Euler H. und Hasse K., *Naturwissensch.* 26, 187, 1938.
158. v. Euler H. und Günter G., *Naturwissensch.* 26, 676, 1938.
159. Lockhart E. E., *Biochem. J.*, 33, 613, 1939.
160. Straub F. B., *Biochem. J.*, 33, 787, 1939.
161. Corran H. S., Green D. E. and Straub F. B., *Biochem. J.*, 33, 793, 1939.
162. Haas E., *Biochem. Z.*, 298, 378, 1938.
163. Green D. E. and Dewan J. G., *Biochem. J.*, 32, 626, 1938.
164. v. Euler H. und Günter G., *Nature*, 143, 641, 1939.
165. Abraham E. P. and Adler E., *Biochem. J.*, 34, 119, 1940.
166. Dewan J. G. and Green D. E., *Biochem. J.*, 32, 626, 1938.
167. Karrer P. und Quible T. H., *Helv. Chim. Acta*, 19, 1034, 1936.
168. Kuhn R., Rudy H. und Weygand F., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 68, 625, 1935.
169. Kuhn R. und Boulanger P., *Z. physiol. Chem.*, 241, 233, 1936.
170. Snell E. E. und Strong F. M., *Enzymologia*, 6, 186, 1939.
171. Möller E. F., *Angew. Chem.*, 53, 204, 1940.
172. Woolley D. W., *J. Biol. Chem.*, 152, 225, 1944; 154, 31, 1944.
173. Woolley D. W. and White A. G. C., *J. Biol. Chem.*, 149, 285, 1943.

174. Snell E. E., J. Biol. Chem., 139, 975, 1941.
175. Mc Ilwain H., Biochem. J., 36, 417, 1942.
176. Wooley D. W. and White A. G. C., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 52, 106, 1943.
177. Kuhn R., Weygand F. und Möller E. F., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 76, 1044, 1943.
178. Ungley C. C., Proc. Nutr. Society, 1, 51, 1944.
179. Keys A., Henschell A. F., Mickelsen O., Brozek J. M. and Crawford J. H., J. Nutrition, 27, 165, 1944.
180. Hughes E. H., J. Nutrition, 17, 527, 1939.
181. Mc Erloy L. W. and Goss H., J. Biol. Chem., 133, LXV, 1940.
182. Wegner M. I., Booth A. N., Elvehjem C. A. and Hart E. B., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 45, 769, 1940.
183. Mc Erloy L. W. and Goss H., J. Biol. Chem., 130, 437, 1939.
184. Van Hoog E. G., Z. Vitaminf., 4, 4, 1935.
185. Trager W. and Subbarow Y., Biol. Bull., 75, 75, 1938.
186. Wood H. G., Anderson A. A., and Werkman C. H., J. Bact., 36, 201, 1938.
187. Doudoroff M., Enzymologia, 5, 239, 1938.
188. Sure B., J. Nutrition, 27, 447, 1944.
189. Sure B. and Ford Z. W., Jr., J. Biol. Chem., 146, 241, 1942.
190. Singher H. O., Keusler C. J., Levy H., Poore E., Rhoads C. P. and Unna K., J. Biol. Chem., 154, 69, 1944.
191. Dennison R., Science, 92, 17, 1940.
192. Heiman M., Wien. Klin. Wochschr., 49, 398, 1936.
193. Euler H. und Adler E., Z. physiol. Chem. 223, 105, 1934.
194. Chase A. M., Science, 85, 484, 1937.
195. Adler E. and v. Euler H., Nature, 141, 790, 1938.
196. Lowry O. H. and Bessey O. A., J. Biol. Chem., 155, 71, 1944.
197. Kuhn R., Klin. Wochschr., 17, 222, 1938.
198. Demole V., Z. Vitaminforsch., 7, 138, 1938.
199. Unna K. and Greslin J. G., J. Pharmacol., 76, 75, 1942.
200. Blewett M. and Fraenkel G. Proc. Roy. Soc., Ser. B, 132, 212, 1944.
201. Jones H. E., Armstrong T. G., Green H. F. and Chadwick V., Lancet, 1, 3 June, 1944.
202. Emerson G. A., Wurtz E. and Johnson O. H., J. Biol. Chem. 160, 165, 1945.

ВОДОРАСТВО

(Синоним)

1. ИСТОРИЯ

Осуществляя по
бергер в 1926 г.
дате развитие пел
валось или предс
животных небольшо
Гольдбергер пре
зат термоустойчи
оторого в диете н
Фактор Р-Р от
растворимым тер
в 1930—1931 г.
Фактор Р-Р и вит
источниках и что
еским свойствам
В 1933 г. был
сталлов рибофла
крыс, но не защ
вания. Крысы, по
препаратов витам
метричным дерма
демой на лапках
названный «акрод
которых в 1934
В (10—13). Одна
водорастворимого
и н г (14). В о
рост не может н

факторов

ГЛАВА V

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ КОМПЛЕКСА В

Витамин В₆

(Синонимы: адермин, пиридоксин *, фактор Y)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИНА В₆

Осуществляя поиски антипеллагрического витамина, Гольдбергер в 1926 г. наблюдал у подопытных крыс на синтетической диете развитие пеллагроподобного поражения кожи, которое излечивалось или предотвращалось включением в искусственный рацион животных небольшого количества автоклавированных дрожжей (1, 2).

Гольдбергер предположил, что автоклавированные дрожжи содержат термоустойчивый антипеллагрический фактор «Р-Р», отсутствие которого в диете вызывает пеллагру у крыс и у людей.

Фактор Р-Р отождествлялся с открытым к тому времени водорастворимым термоустойчивым витамином В₂ (2, 3). Однако уже в 1930—1931 гг. были собраны факты, свидетельствующие, что фактор Р-Р и витамин В₂ не одинаково распределены в естественных источниках и что антипеллагрический витамин по своим биологическим свойствам не тождествен витамину В₂ (4, 5).

В 1933 г. был выделен препарат витамина В₂ (6—9), в виде кристаллов рибофлавина, которые стимулировали рост подопытных крыс, но не защищали их от развития пеллагроподобного заболевания. Крысы, получавшие синтетическую пищу с добавлением чистых препаратов витаминов В₁ и В₂, через 6—15 недель заболевали симметричным дерматитом (10, 11), сопровождающимся шелушением и эдемой на лапках, ушах, вокруг рта и на носу (10—13). Этот дерматит, названный «акродиния», излечивался автоклавированными дрожжами, в которых в 1934 г. Гирги (10) нашел, кроме витамина В₂, еще более термоустойчивое вещество витаминной природы, обозначенное В₆ (10—13). Однако о существовании этого второго термостабильного, водорастворимого витамина уже сообщили в 1930 г. Чик и Коппинг (14). В опытах с молодыми крысами авторы наблюдали, что рост не может нормально совершаться на пище, которая состоит

* Ряд авторов (Бухер, Ричардсон и Коган) в 1936—1937 гг. обозначали пиридоксин буквой Н, которая используется теперь для обозначения биотина.

из всех известных ингредиентов со включением препарата витамина B_1 и белка куриного яйца или концентрата, полученного из него, как богатого источника витамина B_1 . Но на той же пище наблюдалось удовлетворительное развитие животных в течение продолжительного периода времени, даже с благополучным завершением беременности у самок, при условии добавочной выдачи крысам автоклавированных дрожжей. В этом препарате дрожжей витамин B_2 был полностью разрушен при автоклавировании в щелочном растворе ($pH=10$) в течение 4 часов, при температуре $120-125^\circ C$. Особо устойчивое вещество, присутствующее в дрожжах и необходимое для жизнедеятельности крыс, было названо авторами фактором Y . Фактор Y был найден в дрожжах, зеленых листьях овощей, желтке яйца и печени быка. Белок яйца, мясо и этиолированные листья овощей оказались бедными источниками этого вещества (14). В дальнейшем было показано, путем сравнения физико-химических особенностей витамина B_6 и фактора Y , что эти вещества идентичны (10, 11).

В связи с открытием Г и о р г и (10—13) специального антипеллагрического фактора для крыс — витамина B_6 , возник вопрос: недостаток которого из двух — рибофлавина (B_2) или витамина B_6 — вызывает у человека заболевание пеллагрой? Этот вопрос Б ö р ч, Г и о р г и и Г а р р и с (11) в 1935 г. разрешили в отрицательном смысле. Они пришли к выводу, что предохраняющий организм человека от пеллагры фактор Р-Р отличается и от витамина B_6 и от рибофлавина. Прежде всего эти вещества не тождественны по своему распределению в естественных пищевых продуктах. Например: маис лишен фактора Р-Р и в то же время является богатым источником витамина B_6 . Рыба, содержащая в умеренном количестве фактор Р-Р, бедна рибофлавином. Кроме того, испытание больших доз чистого рибофлавина на людях, больных пеллагрой, не давало никакого положительного эффекта, в то время как применение экстракта из печени восстанавливало здоровье больных. Крысы, воспитанные на пищевом рационе, вызывающем у человека заболевание пеллагрой, оставались здоровыми, несмотря на интенсивное облучение светом. В то же время животные, заболевшие крысиной пеллагрой на диете, очищенной от витамина B_6 , быстро излечивались, когда их экспериментальный рацион был заменен диетой, вызывающей у человека пеллагру. На основании перечисленных фактов, авторы пришли к выводу, что крысиная пеллагра не тождественна человеческой пеллагре и что фактор Р-Р (против человеческой пеллагры) является особым независимым членом комплекса веществ, физиологическое действие которых раньше относили только за счет одного витамина B_2 .

Эти данные подтвердились. Чистый рибофлавин не излечивал человека (15, 16). Чистые же препараты витамина B_6 , полученные из разных естественных источников, излечивали только крысиную пеллагру.

Химическое изучение витамина B_6 было начато Б ö р ч е м и Г и о р г и в 1936 г. (17). Авторы установили, что это вещество пред-

ставляет собой основание, повидимому, связанное с простетической группой.

В 1938 г. витамин B_6 был выделен из отрубей риса Кересцези и Стивенсом (18) в виде белых кристаллических пластинок с точкой плавления около $204-206^\circ$. Препарат представлял собой азотсодержащее основание, гидрохлорид которого хорошо растворялся в воде и был слабо растворим в алкоголе и ацетоне.

Биологическая активность кристаллического препарата витамина B_6 была продемонстрирована авторами на авитаминозных крысах. Ежедневная доза, равная $0,050$ мг, быстро устраняла все явления авитаминоза B_6 . Удвоенная же доза не только чрезвычайно быстро освобождала животных от специфических симптомов авитаминоза, но и оказывала мощное стимулирующее действие на рост, при условии наличия в экспериментальном рационе чистых препаратов B_1 и B_2 .

Кун и Вендт (19—24) использовали дрожжи как источник витамина B_6 . Они установили, что выделенное вещество, названное ими «адермин», не способно к диализу и связано с белковой молекулой. Адермин был испытан на авитаминозных крысах с положительным результатом. Авторы отделили протеиновую группу нагреванием препарата и получили ацетильное производное витамина путем последующей обработки адермина уксусным ангидридом. Ацетил-адермин реагировал с соляной кислотой. Получающийся адерминхлоргидрат был выделен авторами в форме белых кристаллических призм, излечивающих авитаминоз B_6 у крыс в ежедневной дозе, равной 10 гаммам.

Гиорги (25) показал, что витамин B_6 хорошо адсорбируется фуллеровой землей и элюируется раствором гидроксида бария. Осаждением фосфоровольфрамовой кислотой и последующей обработкой осадка автору удалось получить бесцветный кристаллический препарат, который в дневных дозах, равных 15 гаммам, излечивал у крыс симптомы авитаминоза B_6 в продолжение двух недель.

В 1939 году Гиорги (26) предложил витамин B_6 называть условным химическим названием — пиридоксин.

В указанных выше исследованиях Кун и Вендт определили элементарную формулу хлоргидрата витамина B_6 : $C_8H_{12}O_3NCl$, в то время как Кересцези и Стивенс (27) установили формулу: $C_6H_{12}N_3OCl$, а для свободного же основания они приняли — $C_6H_{11}N_3O$. Препарат давал явно выраженный спектр поглощения в области $230-330$ м μ .

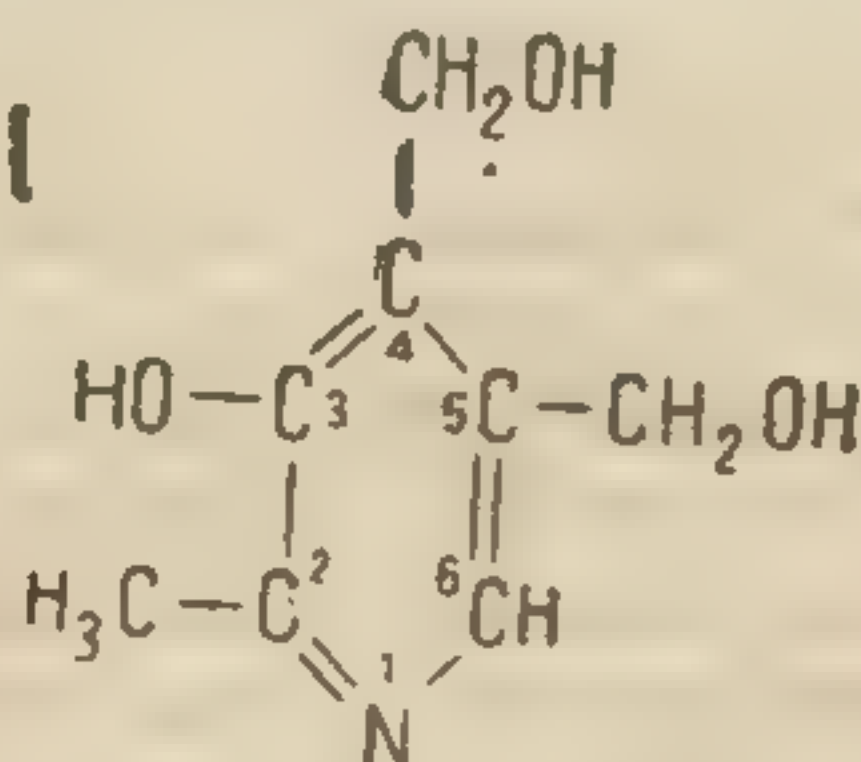
Кун на основании изучения производных адермина убедился, что все три кислородных атома, повидимому, находятся в гидроксильных группах.

В 1936 г. Стиллер, Кересцези и Стивенс (28) и независимо от них Кун (22—24) установили структурную формулу адермина, соответствующую 2-метил-3-окси-4,5-ди (оксиметил)-пиридину.

В том же году был осуществлен синтез этого вещества Гарри-сом, Силлером и Фолькерсом (29—31).

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНА В₆

Витамин В₆ в химическом отношении представляет собою 2-метил-3-окси-4,5-ди(оксиметил)-пиридин, с соответствующей формулой:



Это вещество получено в виде бесцветных мелких кристаллов с точкой плавления 160°C (32). Оно хорошо растворяется в воде и спирте и плохо в хлороформе и эфире. Из нейтральных или слегка кислых

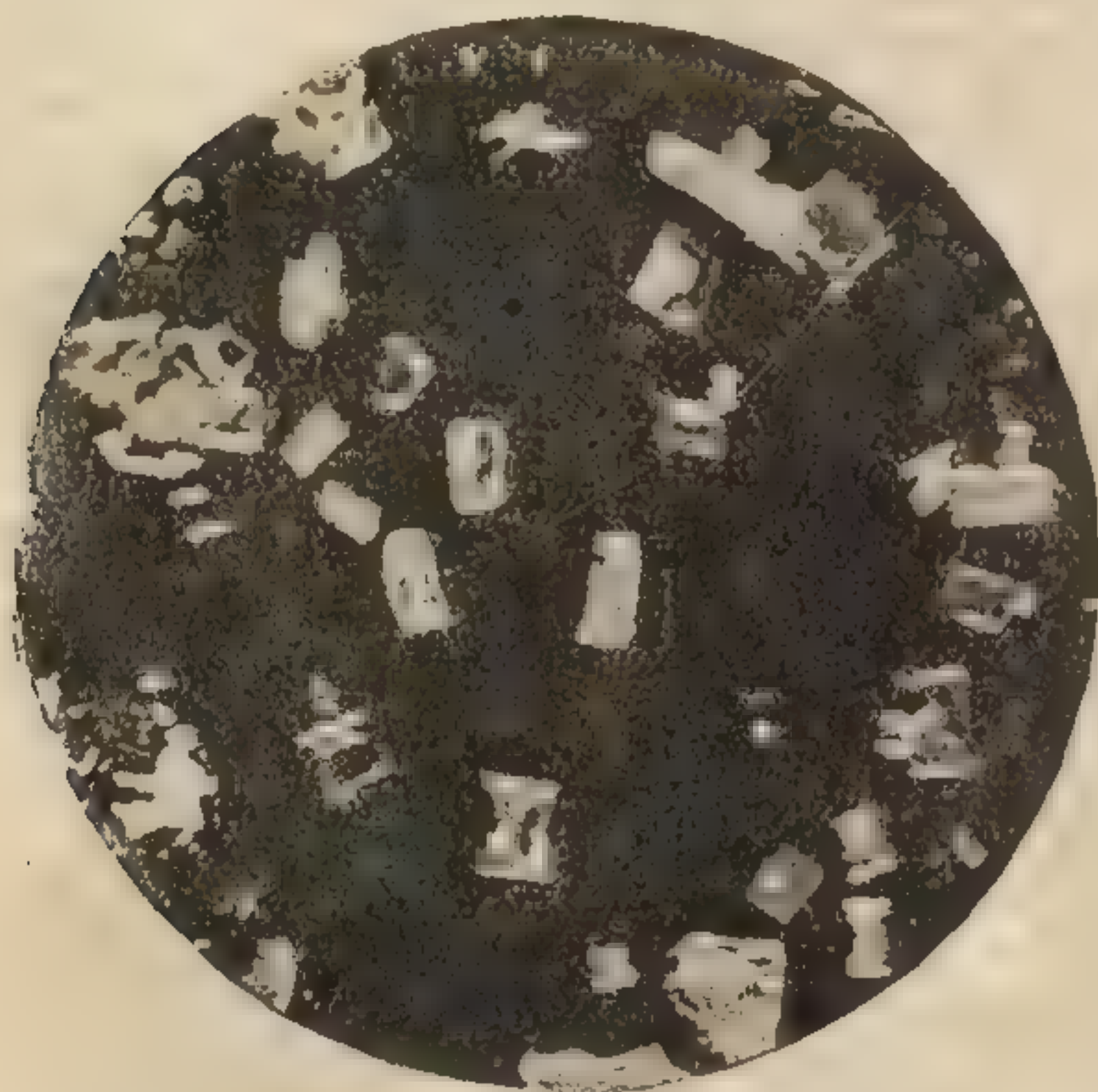


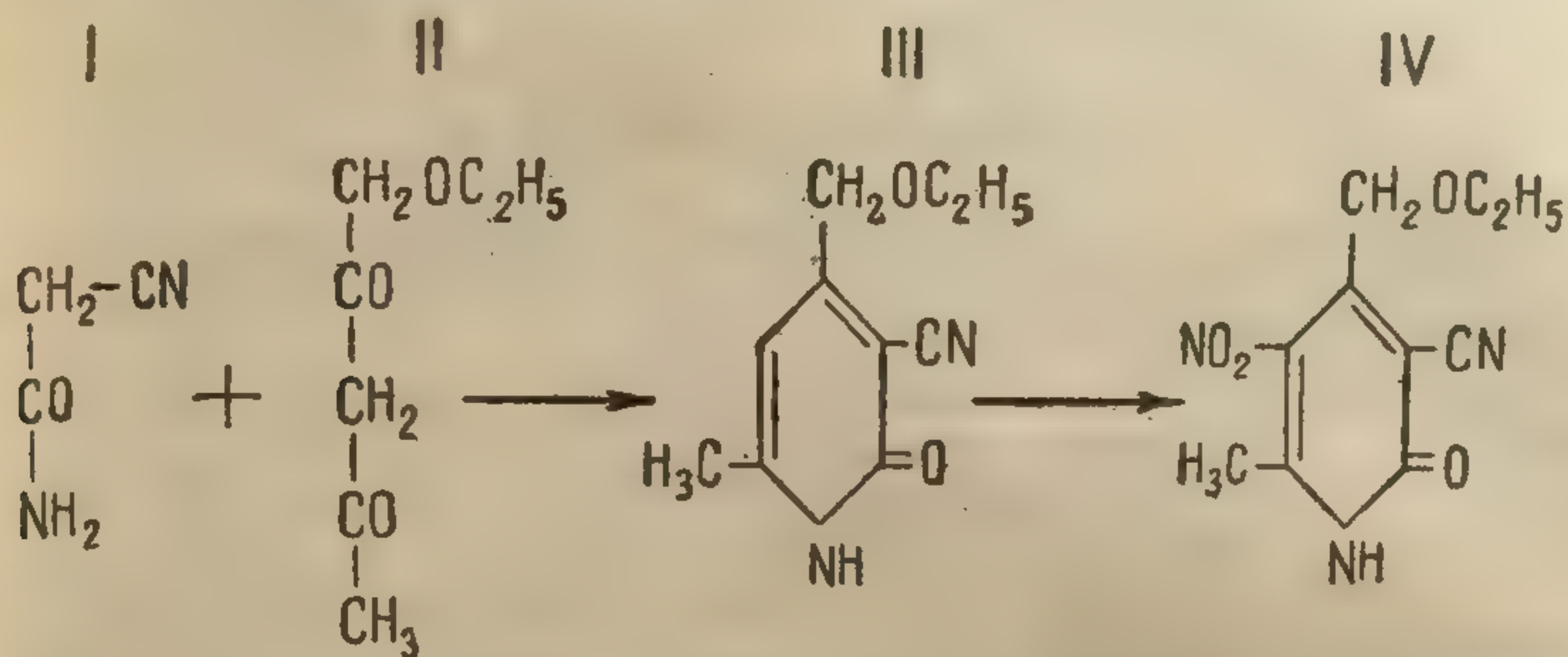
Рис. 11. Кристаллы пиридоксина (витамин В₆).
(из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

водных растворов витамин В₆ хорошо адсорбируется на животный уголь или фуллерову землю (17), с которых хорошо смывается раствором гидроксида бария (33) или бутиловым спиртом (34). С кислотами витамин В₆ дает соли. Гидрохлорид пиридоксина образует кристаллы, хорошо растворимые в воде, с точкой плавления 204—206°C (с разрушением). Витамин В₆ оптически не активен. Он обладает характерным спектром поглощения с максимумами в области 258, 297 и 326 мμ (28). В водном растворе при pH 6,8 и выше он разрушается от действия света, а при pH 1,0 он сохраняется без изменения (35).

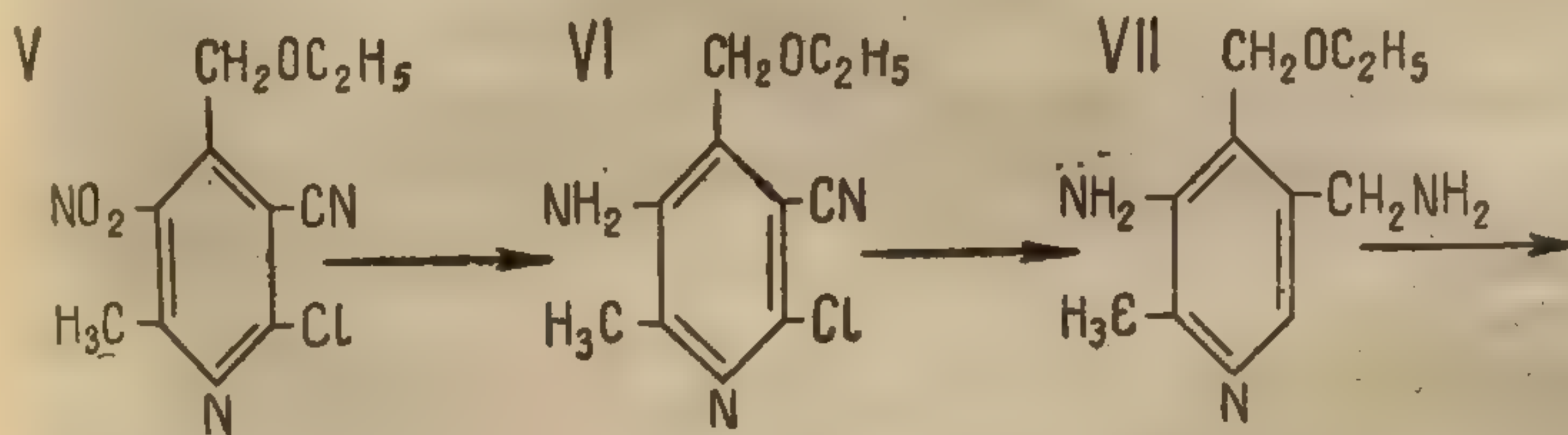
Пиридоксин не разрушается при нагревании до 100°C в 5 N серной или соляной кислотах или в 5 N растворе едкого натра. Даже автоклавирование в сильной кислоте или щелочи при давлении в 15 англ. фунтов не ведет к инактивации витамина В₆. В азотной кислоте он разрушается при нагревании до 100°C. Перманганат и перекись водорода инактивируют пиридоксин при комнатной температуре (35).

Синтез витамина В₆ был осуществлен путем конденсации цианоацетамидина (I) и этокси-ацетил-ацетона (II) в присутствии пиперидина

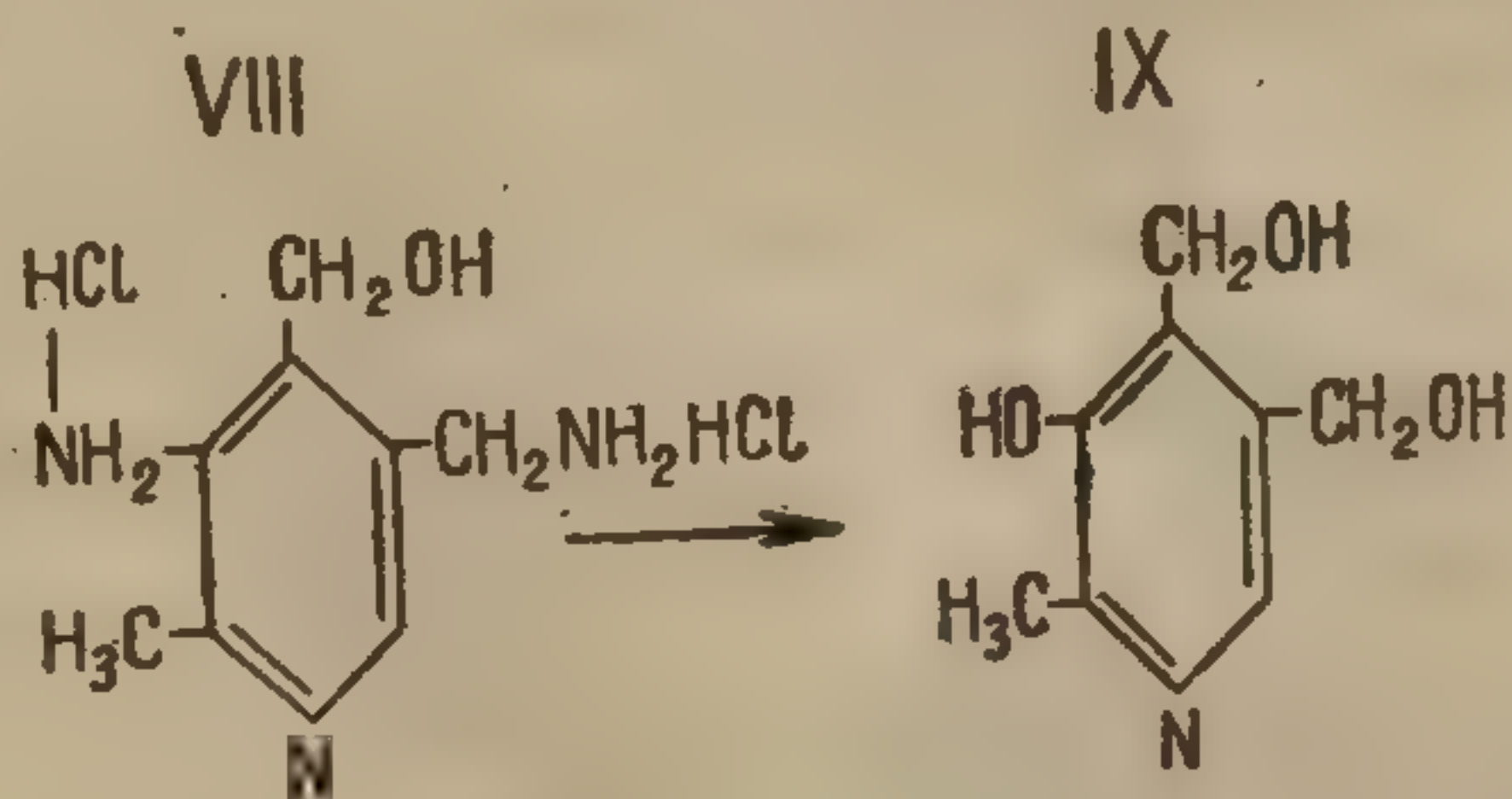
(29, 31, 36). Конденсация этих веществ дала выход 3-циано-4-этокси-метил-6-метил-2-пиридону (III), из которого при помощи нитрования был получен 3-циано-4-этокси-метил-5-нитро-6-метил-2-пиридон (IV)



Путем хлорирования это соединение (IV) превращалось в 2-метил-3-нитро-4-этокси-метил-5-циано-6-хлоро-пиридин (V), из которого при



гидрировании получался 2-метил-5-циано-6-хлоро-пиридин (VI). Последний путем каталитического гидрирования переводился в 2-метил-



3-амино-4-этокси-метил-5-амино-метил-пиридин (VII), который при обработке разбавленной соляной кислотой давал выход 2-метил-3-амино-4-окси-метил-5-амино-метил-пиридину (VIII).

Последнее вещество (VIII) путем дезаминирования превращалось в пиридоксин (IX).

Описан также синтез витамина B₆, осуществленный через дегидратацию амида 2-метил-4-карбокси-5-цианопиридола-6 (37).

3. БИОСИНТЕЗ ВИТАМИНА B₆

Биосинтез витамина B₆ осуществляют растения и многочисленные виды бактерий. Повидимому, у некоторых видов растений этот процесс может совершаться только на свету при наличии хлорофилла, так как в этиолированных листьях содержание пиридоксина сильно понижается (14). Однако органы некоторых высших растений, лишенные хлорофилла, например, корни гороха, способны самостоятельно синтезировать витамин B₆ из веществ, присутствующих в питательной среде (38). Бактерии, населяющие желудок жвачных животных, синтезируют пиридоксин (39), причем повышение концентрации тиамин в питательной среде этих бактерий стимулирует биосинтез пиридоксина (40).

4. СТАНДАРТЫ ВИТАМИНА B₆

Международного стандарта для витамина B₆ нет. В биологических исследованиях за единицу витамина B₆ по инициативе Г и о р г и (41) принята крысиная единица, соответствующая тому минимальному количеству активного вещества, которое необходимо ежедневно выдавать крысе, чтобы предотвратить или устранить явления авитаминоза B₆. Эта единица равна навеске в 10 гамм витамина B₆.

5. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА B₆

Пиридоксин широко распространен в продуктах животного и растительного происхождения. Хорошими источниками витамина B₆ являются дрожжи (10, 14). Зародыши пшеницы, отруби риса, маис (42, 43) и животные продукты, как-то: мышцы, печень, почки и сердце содержат значительно меньше витамина B₆, чем дрожжи (44). Мышцы рыб и печень рыб содержат сравнительно большой запас витамина B₆ (45). Фрукты, овощи, яйца, в отличие от зерновых продуктов и бобов, являются бедным источником пиридоксина (43, 46—48). В молоке коровы было найдено в среднем 0,67 мг пиридоксина на литр. При изготовлении пастеризованного, сгущенного или сухого молока пиридоксин сохраняется полностью (49). В естественных продуктах значительная часть пиридоксина находится в связанном состоянии с высокомолекулярными соединениями (белком и крахмалом) (19, 50).

При испытании различных продуктов на содержание витамина B₆ микробиологическим методом на культурах дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* были получены следующие результаты (51):

ПРИРОДОСИНТЕЗ
В. З. И. С.

Мука из цельной пшеницы
Печеночный экстракт
Зародыши пшеницы
Отруби пшеницы
Обезжиренная мука из
Бобов соевых
Обезжиренная мука из
Кукурузы
Концентрат из рисовых
Мушкетеры
Печень быка
Свинное филе
Филе палтуса
Цельное молоко
Порошок из печеночного
экстракта
Сухие пекарские дрожжи
Порошок из дрожжевого
экстракта

В суточной моче
1 мочи
В суточной моче
2 мочи

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ

Пиридоксин по-
для жизнедеятель-
ного и животного
удовлетворяют се-
Однако такие изо-
растений требуют
из внешней среды
В то время как
корней всех изуче-
бен в комбинации
к числу которых
и подсолнечник
томата во много

Содержание пиридоксина в продуктах питания и продуктах выделения организма
[По Зигелю, Мельнику и Озеру, 1943] (51)

Продукт	Содержание пиридоксина			Связанного пиридоксина	Данные других авторов
	общего	свободного	связанного		
	γ — на грамм продукта			%	γ — на грамм продукта
Мука из цельной пшеницы	4,2	0,9	3,3	79	4,8; 4,6
Патентованная мука	0,9	0,4	0,5	56	1,2; 2,2
Зародыши пшеницы	10,6	1,1	9,5	90	9,6
Отруби пшеницы	15,7	10,0	5,7	36	
Обезжиренная мука из бобов сои	12,8	1,8	11,0	86	12
Обезжиренная мука из семян хлопка	13,1	6,2	6,9	53	
Мука кукурузы	3,8	2,1	1,7	45	
Концентрат из рисовых отрубей	115,0	11,0	104,0	90	100 — 140; 137
Мышцы быка	4,3	2,1	2,2	51	3,8—4,0
Печень быка	4,2	1,3	2,9	69	7,1; 7,3
Свиное филе	4,2	1,4	2,8	67	6,8; 4,5—6,5
Филе палтуса	1,0	0,3	0,7	70	
Цельное молоко	2,3	1,8	0,5	22	
Порошок из печеночного экстракта	24,8	10,5	14,3	58	
Сухие пекарские дрожжи	49,0	17,8	31,2	64	39; 65—75; 55
Порошок из дрожжевого экстракта	90,0	34,0	56,0	62	
	Всего γ	Всего γ	Всего γ		Всего γ
В суточной порции I мочи	65	13	52	80	127—143
В суточной порции II мочи	172	35	137	80	

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА В₆

Пиридоксин подобно другим витаминам комплекса В необходим для жизнедеятельности разнообразных видов организмов растительного и животного происхождения. Растения и большинство бактерий удовлетворяют свою потребность в пиридоксине путем биосинтеза. Однако такие изолированные органы, как корни, у некоторых видов растений требуют для осуществления роста притока пиридоксина из внешней среды (52—54).

В то время как тиамин (В₁), повидимому, необходим для роста корней всех изученных в этом отношении растений, пиридоксин потребен в комбинации с тиамином и ниацином только для некоторых видов, к числу которых относятся клевер, хлопок, морковь, томат, дурман и подсолнечник (53, 54). Было также установлено, что рост корней томата во много раз усиливается при добавлении к питательной среде

тиамина в комбинации с пиридоксином (62). Один же пиридоксин, как видно из нижеследующей таблицы, не обладает достаточной активностью.

Действие тиамина и пиридоксина на рост культуры
корней томата

[По Роббинс и Бартлей-Шмидт, 1938] (62)

	Сухой вес корней в мг
Контроль	0,4
5γ тиамина	3,4
5γ тиамина + 1γ пиридоксина	16,1
1γ пиридоксина	1,8

Ряд молочнокислых бактерий, например, *Streptococcus lactis*, *Lactobacillus casei*, *Streptobacterium plantarum*, а также *Bacterium acetylcholini*, *Bacterium utile* (54—56), *Staphylococcus albus* (57), некоторые гемолитические стрептококки (58) и дрожжи (51, 59—61) требуют для роста постоянного присутствия в питательной среде пиридоксина. Дрожжевые клетки аккумулируют это вещество из питательной среды.

При недостатке витамина B_6 у цыплят укорачивается время свертывания крови, что связано с развивающейся гиперпротромбинемией. Последняя устраняется выдачей птицам пиридоксина (108).

Отсутствие в диете пиридоксина вызывает у млекопитающих животных специфическое заболевание, симптомы которого варьируют у разных видов. У крыс авитаминоз B_6 характеризуется симметричным дерматитом — акродинией, который проявляется не всегда и не у всех взятых под опыт животных (11, 63, 64) и сопровождается характерными судорогами (50, 65); такие судороги бывают также у крысят, питающихся молоком самок, получающих после родов рацион, очищенный от витамина B_6 (66). Судороги устраняются выдачей пиридоксина, причем для молодых крыс в начале заболевания доза в 10 гамм является достаточной. В запущенных же случаях требовалось значительно большее количество витамина B_6 для устранения патологических явлений (66). Мыши без каких-либо характерных симптомов (67) погибают через 28—67 дней опыта, если в пище отсутствует витамин B_6 .

У свиней и собак авитаминоз протекает без поражения кожи, но так же, как и у крыс, у этих животных наблюдались конвульсии (50, 63, 65, 68), напоминающие эпилептические припадки у человека. Некоторые типы дерматитов у человека, имеющие двустороннюю симметрию и сопровождающиеся отеком, излечивались включением в диету пиридоксина (63), так же как и те случаи атипичной пеллагры, которые не поддавались лечению препаратами витаминов B_1 , B_2 и никотиновой кислоты (69). Явления подобного характера указывают на то, что авитаминоз B_6 может поражать организм человека (70). Описаны клинические случаи успешного применения пиридоксина при псевдогипертрофической форме мышечной дистрофии (71) и миастении (72, 73). При выдаче пиридоксина наблюдалось также улучшение

ние состояния у людей, страдающих идиопатической формой эпилепсии (72).

У щенков (68), взрослых собак (74—77) и у свиней (78—80) при недостатке в рационе пиридоксина была обнаружена анемия. Это заболевание не устранялось препаратами железа или меди, но поддавалось лечению синтетическим пиридоксином. В клинической практике также были описаны случаи благотворного действия пиридоксина при некоторых видах анемии (81).

Анемия у подопытных животных сопровождалась конвульсиями и атаксией (76—80), дегенерацией периферических нервов и гемосидерозисом в селезенке, печени, костном мозге. У разных видов животных — крыс (82), собак (83) и свиней (80) — при авитаминозе B_6 наблюдается выделение с мочой зеленого пигмента, который оказался ксантуриновой кислотой, являющейся продуктом метаболизма триптофана (84).

Было установлено (85, 86), что в плазме крови подопытных животных, страдающих анемией от недостатка пиридоксина, содержание железа повышается до ненормально высокого уровня. Выдача же пиридоксина ведет к установлению нормальной концентрации железа в крови. Например, в сыворотке крови свиней, не получавших пиридоксина, начиная с четвертой недели опыта, концентрация железа начинала возрастать и достигала максимума (от 350 до 600 гамма-процентов) между пятой и десятой неделями эксперимента. Затем наблюдалось постепенное снижение (до 180—250 гамма-процентов) в продолжение двух недель перед гибелью животных. У контрольных свиней содержание железа в сыворотке варьировало от 90 до 180 гамма-процентов. Выделение же железа с мочой в подопытной группе свиней не превышало такового у контроля (86). Наиболее острая анемия была обнаружена у животных, одновременно лишенных притока с пищей пиридоксина и железа. При этом наблюдалось исключительно сильное снижение содержания гемоглобина, достигавшее в отдельных случаях 2 гамма-процентов. Животное с таким содержанием гемоглобина было настолько слабо, что не могло самостоятельно стоять. Концентрация железа в сыворотке у него достигала уровня, близкого к контролю. Накопление железа в сыворотке крови у свиней при недостатке витамина B_6 авторы (86) объясняют повышением его усвоения, с одновременным понижением его утилизации на образование гемоглобина.

У людей при авитаминозе B_6 (70) не было обнаружено повышения содержания железа в сыворотке крови, что, повидимому, объясняется низким содержанием железа в обычной диете.

Заболевание кожи у крыс вследствие отсутствия в диете пиридоксина обостряется при недостатке поступления жиров (11) и легче излечивается витамином B_6 , если последний выдается одновременно с жиром. Было высказано предположение (63, 87, 88), что биологическое действие пиридоксина связано с утилизацией ненасыщенных жирных кислот, а также с синтезом жира из протеинов (89).

не является единственным соединением в природе, обладающим активностью витамина В₆, и что, кроме него, существуют вещества иной химической структуры, но с идентичным биологическим действием на микроорганизмы (91).

Еще в 1940 г. Мёллер (55), изучая специфичность действия пиридоксина на бактериях молочнокислого брожения, обнаружил ряд производных, обладающих той или иной степенью активности при испытании на *Streptobacterium plantarum* и полностью инактивных при испытании на крысах (см. таблицу).

Специфичность действия пиридоксина на рост бактерий молочнокислого брожения и на крыс

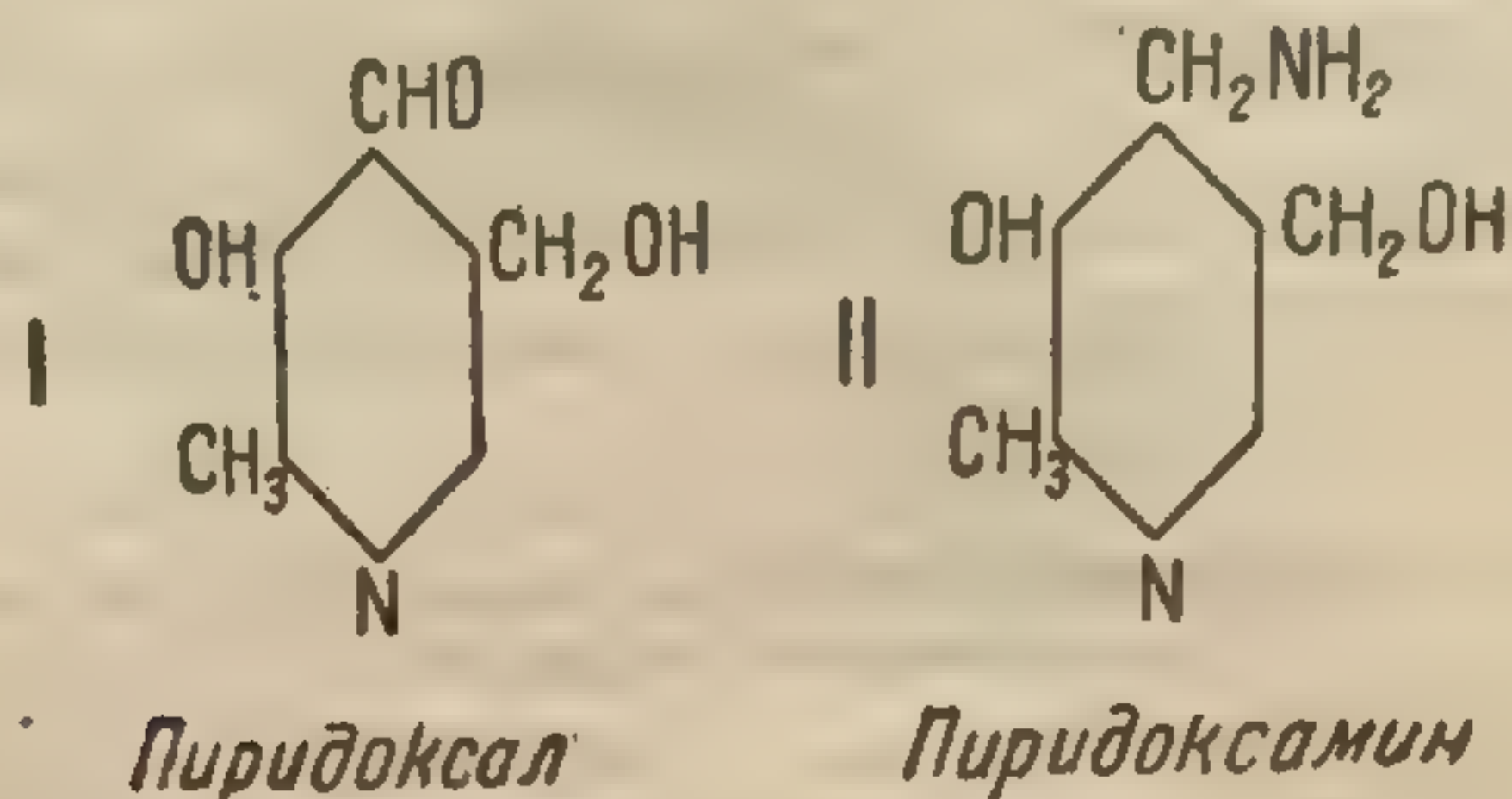
[По Мёллеру, 1940 (54)]

Препарат	Streptobacterium plantarum (10s)		Крысы	
	Степень действия	Концентрация 10 ⁻⁸ г/см ³	Степень действия	Количество препарата в дневных крысиных дозах в γ
Пиридоксин (гидрохлорид) (2-метил-3-окси-4,5-диоксиметилпиридин гидрохлорид)	+++	0,5—1	+++	7,5—10
Пиридоксин (основание) 2-метил-3-метокси-4,5-диоксиметилпиридин)	+++	0,8	+++	6—8
Метил-эфир-гидрохлорида пиридоксина (2-метил-3-метокси-4,5-диоксиметилпиридин)	+++	510	+++	5000
Метил-эфир пиридоксина (2-метил-3-окси-4-метоксиметил-5-оксиметил пиридин гидрохлорид)	++ (+)	64—128		
Ацетат пиридоксина (2-метил-3-окси-4,5-диацетоксиметилпиридин гидрохлорид)	++	16—128	+++	10—13
Изопиридоксин (2-окси-метил-3-окси-4-метил-5-оксиметилпиридин гидрохлорид)	++ (+)	128—256	0	200
4-дезоксипиридоксин (2-метил-3-окси-4-метил-5-оксиметилпиридин)	++	16—128	0	200
4,5-бис-дезоксипиридоксин (2-метил-3-окси-4,5-диметилпиридин)	0	256	0	200

Было обнаружено несколько веществ, обладающих такой «псевдопиридоксиновой активностью» (56, 92, 93), т. е. стимулирующих рост молочнокислых бактерий на средах, очищенных от пиридоксина. Так, было установлено, что большей активностью обладают вещества, образующиеся как при аминировании, так и при частичном окислений пиридоксина (93).

Синтетически полученные 2-метил-3-окси-4-аминометил-5-оксиметилпиридин (пиридоксамин, II) и 2-метил-3-окси-4-формил-5-окси-

метилпиридин (пиридоксал, I) (94) оказались биологически активными амином и альдегидом (56), причем степень их активности при испытании на микроорганизмах была во много раз выше активности пиридоксина.



[По Снеллу, 1944 (56)]

Микроорганизмы	Сравнительная активность		
	гидрохлорид пиридоксина	пиридоксал	пиридоксамин
<i>Streptococcus lactis</i> R.	1,0	5000—8000	600—9000
<i>Lactobacillus casei</i>	1,0	1000—1500	3—10
<i>Saccharomyces carlsbergensis</i>	1,0	0,9—1,4	0,8—1,3

При испытании на крысах, гидрохлорид пиридоксина дает ■ однократной дозе, равной 100 микрограммам, излечение от авитаминоза в 100% случаев. Восстановление здоровья наблюдается в течение четырнадцатидневного периода. Доза в 50 микрограмм полностью излечивает в тот же срок 75% животных. Более же низкие дозы не дают полного излечения, но частичное исцеление наблюдается от дозы в 25 микрограмм (95).

Среди гомологов витамина B₆ синтезированный Гаррисом и Вильсоном (96) 2-этил-3-окси-4,5-бис-(оксиметил)-пиридин оказался обладающим биологической активностью, составляющей менее 2% активности гидрохлорида витамина B₆.

При вышеописанном методе испытания незначительная активность этого вещества была обнаружена у доз, равных 1000 и 2500 микрограммам. Но даже более крупные дозы были менее эффективны, чем 50 μг гидрохлорида витамина B₆.

8. ИНГИБИТОРЫ ВИТАМИНА B₆

Включение в синтетическую диету, очищенную от витамина B₆, высушенного белка яйца, по данным ГIORGI и ЭККАРДТА (97), ведет к укорочению преавитаминозного периода и более обостренному проявлению заболевания. Однако это явление можно объяснить не

только наличием антагониста витамина В₆ в белке яйца, но и возможным наложением симптомов развивающегося авитаминоза Н на симптомокомплекс авитаминоза В₆. (см. Дополнения).

9. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ВИТАМИНЕ В₆

Ряд видов микроорганизмов, нуждающихся для осуществления роста в притоке витамина В₆ из питательной среды, требует крайне незначительных количеств этого вещества. Так, для максимальной стимуляции роста дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* достаточно 0,004 μ г на 1 см³ питательной среды (51). Для осуществления роста личинок рисовой моли (*Corcyra cephalonica* St.) необходим пиридоксин (106). При недостатке последнего личинки выделяют желтое вещество, содержащее триптофан (107).

Для профилактики и лечения авитаминоза В₆ у крыс рекомендуется не менее 10 гамм пиридоксина в сутки (41), однако в некоторых случаях длительного авитаминоза эта доза становится недостаточной и требует увеличения в несколько раз (66).

Было показано, что однократная доза в 100 микрограмм гидрохлорида витамина В₆ полностью излечивала в 14-дневный период всех взятых под опыт авитаминозных крыс. Снижение же дозы до 50 микрограмм приводило к полному излечению только 75% подопытных животных. Более же низкие однократные дозы не могли обеспечить полного устранения авитаминоза хотя бы у части подопытных крыс (95).

Ежедневная доза пиридоксина, потребная для организма цыплят, приблизительно равна 30 гаммам (98). Жвачные животные не нуждаются в поступлении витамина В₆ с пищей, так как флора, населяющая их желудок, синтезирует пиридоксин (39, 99, 100).

У здоровых людей с мочой ежедневно выделяется в среднем 127—143 гаммы пиридоксина (51). Однако это количество не может служить показателем суточной потребности организма в пиридоксине, так как было доказано, что основная часть введенного в организм витамина В₆ выделяется с мочой в виде продукта метаболизма, представляющего собою лактон 2-метил-3-окси-4-карбокси-5-оксиметилпиридина (101, 102, 105). Для человека с лечебной целью успешно использовались дозы пиридоксина от 10 до 100 мг в сутки (69).

Введение в организм пиридоксина в крайне больших дозах вызывает токсические явления. Крысы погибают от доз, равных 3 г на килограмм веса тела (73). Хроническое же введение через рот разным видам животных по 10 мг витамина В₆ на килограмм веса тела в течение трех месяцев не вызывало каких-либо нарушений в организме крыс, обезьян и собак (103, 104).

ЛИТЕРАТУРА

1. Golderger J., Wheeler G. A., Lillie R. D. and Rogers L. M. U. S. Pub. Health. Repts., 41, 297, 1926.
2. Goldberger J. and Lillie R. D., U. S. Pub. Health. Repts, 41, 1025, 1926.

3. Aykroyd W. R. and Roscoe M. H., *Biochem. J.*, 23, 483, 1929.
4. Aykroyd W. R., *Biochem. J.*, 24, 1479, 1930.
5. Sure B., Kik M. C. and Smith M. E., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 28, 498, 1931.
6. Kuhn R., György P. und Wagner-Jauregg T., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 66, 317, 1933.
7. Kuhn R., György P. und Wagner-Jauregg T., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 66, 576, 1933.
8. Kuhn R., György P. und Wagner-Jauregg T., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 66, 1034, 1933.
9. Kuhn R., György P. und Wagner-Jauregg T., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 66, 1577, 1933.
10. György P., *Nature*, 133, 498, 1934.
11. Birch T. W., György P. and Harris L. J., *Biochem. J.*, 29, 2830, 1935.
12. György P., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 37, 313, 1937.
13. György P., *Biochem. J.*, 29, 741; 760; 767, 1935.
14. Chick H. and Copping A. M., *Biochem. J.*, 24, 1764, 1930.
15. Dann W. J., *J. Nutrition.*, 11, 451, 1936.
16. Fouts P. J., Lepkovsky S. and Helmer O. M., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 35, 245, 1936.
17. Birch T. W. and György P., *Biochem. J.*, 30, 304, 1936.
18. Keresztesy J. C. and Stevens J. P., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 38, 64, 1938.
19. Kuhn R. und Wendt G., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 71, 780, 1938.
20. Kuhn R. und Wendt G., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 71, 1118, 1938.
21. Kuhn R. und Wendt G., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 71, 1534, 1938.
22. Kuhn R. und Wendt G., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 72, 305, 1939.
23. Kuhn R. und Wendt G., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 72, 309, 1939.
24. Kuhn R. und Wendt G., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 72, 310, 1939.
25. György P., *J. Nutrition.*, 16, 69, 1938.
26. György P. and Eckardt R. E., *Nature*, 144, 512, 1939.
27. Keresztesy J. C. and Stevens J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1267, 1938.
28. Stiller E., Keresztesy J. C. and Stevens J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1237, 1939.
29. Harris S., Stiller E. and Folkers K., *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1242, 1939.
30. Harris S. and Folkers K., *Science*, 89, 347, 1939.
31. Harris S. and Folkers K., *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1245, 1939.
32. Keresztesy J. C. and Stevens J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 1267, 1938.
33. Halliday N. and Evans H. M., *J. Biol. Chem.*, 118, 255, 1937.
34. Emerson G. A., Mohammad A., Emerson O. H. and Evans H. M., *J. Biol. Chem.*, 124, 377, 1938.
35. Hochberg M., Melnick D. and Oser B. L., *J. Biol. Chem.*, 155, 129, 1944.
36. Harris S. A. and Folkers K., *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 3307, 1939.
37. Mowat J. H., Pilgrim F. J. and Carlson G. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 954, 1943.
38. Bonner J., *Am. Chem. Soc. Div. Agr. Food Chem.*, Meeting, Sept. 1939, Abst., p. 13.
39. McErloy L. W. and Goss H., *J. Biol. Chem.*, 130, 437, 1939.
40. Wegner M. I., Booth A. N., Elvehjem C. A. and Hart E. B., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 45, 769, 1940.
41. György P., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 35, 204, 1936.
42. Copping A. M., *Biochem. J.*, 30, 849, 1936.
43. Schneider H. A., Ascham J. K., Platz B. R. and Steenbock H., *J. Nutrition*, 18, 99, 1939.
44. Henderson L. M., Waisman H. A. and Elvehjem C. A., *J. Nutrition*, 21, 589, 1941.

45. Lunde G. and Kringstad H., *Biochem. J.*, 32, 708, 1938.
46. Wilson H. E. C. and Roy G. K., *Indian J. Med. Research.*, 25, 879, 1938.
47. v. Schoor A., *Merck's Jahresberichte*, 52, 7, 1938.
48. Edgar C. E., El-Sadr M. M. and Macrae T. F., *Biochem. J.*, 32, 2225, 1938.
49. Hodson A. Z., *J. Nutrition.*, 27, 415, 1944.
50. Chick H., El-Sadr M. M. and Worden A. N., *Biochem. J.*, 34, 595, 1940.
51. Siegel L., Melnick D. and Oser B., *J. Biol. Chem.*, 149, 361, 1943.
52. Bonner J. and Devirian P. S., *Am. J. Bot.*, 26, 661, 1939.
53. Bonner J., *Am. J. Bot.*, 27, 692, 1940.
54. Schopfer W. H., *Plants and Vitamins. Chronica Botanica Comp.*, U. S. A., 1943.
55. Möller E. F., *Angew. Chem.*, 53, 204, 1940.
56. Snell E. E., *J. Biol. Chem.*, 154, 133, 1944.
57. Vilter S. P. and Spies T. D., *Science*, 91, 200, 1940.
58. Hutchings B. L. and Woolley D. W., *Science*, 90, 41, 1939.
59. Schultz A. S., Atkin L. and Frey C. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1931, 1939.
60. Eakin R. E. and Williams R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1932, 1939.
61. Williams R. J., Stout A. K., Mitchell H. K. and McMahon J. R., *Univ. Texas Publication No 4137*, p. 27, 1941.
62. Robbins W. J. and Bartley-Schmidt M. A., *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.* 25, 1, 1938.
63. Evans E. A., *The biological action of the vitamins. A symposium 1944*, Lepkovsky S. *Pyridoxine*, p. 111.
64. Dann W. J., *J. Biol. Chem.*, 128, XVIII, 1939.
65. Chick H., Macrae T. F., Martin A. J. P. and Martin C. J., *Biochem. J.*, 32, 2207, 1938.
66. Patton R. A., Karn H. W. and Longenecker H. E., *J. Biol. Chem.*, 152, 181, 1944.
67. Jones J. H., Foster C., Dorfman F. and Hunter G. L., *J. Nutrition.*, 29, 127, 1945.
68. Fouts P. J., Helmer O. M., Lepkovsky S. and Jukes T. H., *J. Nutrition.*, 16, 197, 1938.
69. Spies T. D., Bean W. B. and Ashe W. F., *J. Am. Med. Ass.*, 112, 2414, 1939.
70. Moore C. V., Minnich V., Vilter R. W. and Spies T. D., *J. Am. Med. Ass.*, 121, 245, 1943.
71. Antopol W. and Schotland C. E., *J. Am. Med. Ass.*, 114, 1058, 1940.
72. Spies T. D., Hightower D. P. and Hubbard L. H., *J. Am. Med. Ass.*, 115, 292, 1940.
73. Scudi J. V., Koones H. F. and Keresztesy J. C., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 43, 118, 1940.
74. Fouts P. J., Helmer O. M. and Lepkovsky S., *Am. J. Med. Sci.*, 199, 163, 1940.
75. Borson H. J. and Mettier S. R., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 43, 429, 1940.
76. Street H. R., Cowgill G. R. and Zimmerman H. M., *J. Nutrition.*, 21, 275, 1941.
77. McKibbin J. M., Schaefer A. E., Frost D. V. and Elvehjem C. A., *J. Biol. Chem.*, 142, 77, 1942.
78. Chick H., Macrae T. F., Martin A. J. P. and Martin C. J., *Biochem. J.* 32, 2207, 1938.
79. Hughes E. H. and Squibb R. L., *J. Animal. Sci.* 1, 320, 1942.
80. Wintrobe M. M., Follis R. H., Jr., Miller M. H., Stein H. J., Alcayaga R., Humphreys S., Suksta A. and Cartwright G. E., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 72, 1, 1943.

81. Vilter R. W., Schiro H. S. and Spies T. D., Nature, 145, 388, 1940.
82. Lepkovsky S. and Nielsen F., J. Biol. Chem., 144, 135, 1942.
83. Fouts P. J. and Lepkovsky S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 50, 221, 1942.
84. Lepkovsky S., Roboz E. and Haagen-Smit A. J., J. Biol. Chem., 149, 195, 1943.
85. McKibbin J. M., Schaeffer A. E., Frost D. V. and Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 142, 77, 1942.
86. Cartwright G. E., Wintrobe M. M. and Humphreys S., J. Biol. Chem., 153, 171, 1944.
87. Birch T. W., J. Biol. Chem., 124, 775, 1938.
88. Salmon W. D., J. Biol. Chem., 34, LXXXII, 1940.
89. McHenry E. W. and Gavin G., J. Biol. Chem., 138, 471, 1941.
90. Lepkovsky S. and Parsons D., J. Biol. Chem., 149, 281, 1943.
91. Hochberg M., Melnick D. and Oser B. L., J. Biol. Chem., 155, 129, 1944.
92. Snell E. E., Guirard B. M. and Williams R. J., J. Biol. Chem., 143, 519, 1942.
93. Carpenter A. D. and Strong F. M., Arch. Biochem., 3, 375, 1944.
94. Harris S. A., Heyl D. and Folkers K., J. Biol. Chem., 154, 315, 1941.
95. Reedman E. J., Sampson W. L. and Unna K., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 43, 112, 1940.
96. Harris S. A. and Wilson A. N., J. Am. Chem. Soc., 63, 2527, 1941.
97. György P. and Eckardt R. E., Biochem. J., 34, 1143, 1940.
98. Hegsted D. M., Oleson J. J., Elvehjem C. A. and Hart E. B., J. Biol. Chem., 130, 423, 1939.
99. Wegner M. I., Booth A. N., Elvehjem C. A. and Hart E. B., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 45, 769, 1940.
100. McErloy L. W. and Goss H., J. Biol. Chem., 133, LXV, 1940.
101. Scudi J. V., Buhs R. P. and Hood D. B., J. Biol. Chem., 142, 323, 1942.
102. Huff J. W. and Perlzweig W. A., J. Biol. Chem., 155, 345, 1944.
103. Unna K., Am. J. Physiol., 129, 483, 1940.
104. Unna K. and Antopol W., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 43, 116, 1940.
105. Johnson B. C., Hamilton T. S. and Mitchell H. H., J. Biol. Chem., 158, 619, 1945.
106. Sarma P. S., Ind. J. Med. Res. 31, 165, 1943.
107. Sarma P. S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 58, 140, 1945.
108. Luckey, T. D., Briggs G. M. Jr., Elvehjem C. A. and Hart E. B., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 58, 340, 1945.
109. Snell E. E., J. Am. Chem. Soc., 66, 2082, 1944.
110. Harris S. A., Heyl D. and Folkers K., J. Am. Chem. Soc., 66, 2088, 1944.
111. Snell E. E. and Rannefeld A. F., J. Biol. Chem., 157, 475, 1945.
112. Snell E. E., J. Biol. Chem. 157, 491, 1945.
113. Gale E. F. and Epps H. M. R., Biochem. J., 36, 600; 619, 1942.
114. Gunsalus I. C. and Bellamy W. D., J. Bact., 47, 413, 1944.
115. Gunsalus I. C. and Bellamy W. D., J. Biol. Chem., 155, 357, 1944.
116. Gunsalus I. C., Bellamy W. D. and Umbreit W. W., J. Biol. Chem. 155, 685, 1944.
117. Baddiley, J. and Gale E. F. Nature 155, 727, 1945.
118. Schlenk F. and Snell E. E. J. Biol. Chem. 157, 425, 1945.
119. Lichstein F. C., Gunsalus I. C. and Umbreit W. W., J. Biol. Chem., 161, 311, 1945.

ВОДОРАСТВОР

Синильны: антипелла
кислота,

1. ИСТОРИЯ ОТ

История открытия
экспериментальным и клини
человека и некоторые в
Пеллагра человека
людей, среди которых
язычки рта (глоссит) и
тех, которые подвергн
Параллельно кожным
в пищеварительном тр
У пеллагрических
ощущение о поражении це
сопровождающиеся р
Пеллагра (с итал
сколько сот лет тому
1755 (Thiery) годах
эпидемий были отмеч
Испании, Румынии
что Северная Амери
в 1864 г. только два
Но с 1907 г. в Юж
форме, захватывая
годы до 200 000 сл
Существовали
заболевание. Перв
что токсическо
зерно болезнь широ
типично маиса являе
гипотеза предпол
важного заболева

Г Л А В А VI

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ КОМПЛЕКСА В

Витамин Р-Р

Синонимы: антипеллагрический витамин или фактор, ниацин, никотиновая кислота, ниацин амид (амид никотиновой кислоты)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИНА Р-Р

История открытия антипеллагрического фактора связана с экспериментальным и клиническим изучением пеллагры, поражающей человека и некоторые виды животных.

Пеллагра человека характеризуется рядом специфических симптомов, среди которых основным является поражение слизистой оболочки рта (глоссит) и различных участков кожи, преимущественно тех, которые подвергаются непосредственному действию лучей солнца. Параллельно кожным изменениям протекают патологические явления в пищеварительном тракте.

У пеллагрических больных наблюдаются симптомы, свидетельствующие о поражении центральной нервной системы, в тяжелых случаях сопровождающиеся расстройством психики (1, 2, 3, 4.).

Пеллагра (с итальянского — шершавая кожа) была известна несколько сот лет тому назад. Ее описание было дано еще в 1735 (Casal) и 1755 (Thiéry) годах (2). Случаи отдельных заболеваний или массовых эпидемий были отмечены в разных странах и преимущественно в Италии, Испании, Румынии и Франции (2, 3). Врачи США до 1907 г. считали, что Северная Америка свободна от этого заболевания. Были описаны в 1864 г. только два случая заболевания в разных районах страны (1). Но с 1907 г. в Южных Штатах пеллагра появилась в эпидемической форме, захватывая все большее число жертв, достигавшее в некоторые годы до 200 000 случаев заболевания.

Существовали две основных гипотезы о причинах, вызывающих заболевание. Первая из них гласила, что пеллагра является следствием токсического действия маиса и была основана на том факте, что болезнь широко распространена среди населения тех стран, где зерно маиса является одним из главных источников питания (2). Вторая гипотеза предполагала существование инфекционного агента, вызывающего заболевание пеллагрой (2).

Однако все попытки найти специфический токсин или микроорганизм, вызывающий заболевание, не увенчались успехом. В связи с появлением массовых эпидемий пеллагры, служба общественного здоровья США в 1913 г. направила в Южные Штаты Гольдберга с группой исследователей с целью изучения причин, вызывающих заболевание. Гольдбергер, Уэринг и Уиллет (5) отметили, что ■ продолжение всего периода работы в неблагоприятных районах страны врачебный персонал, имевший постоянный контакт с больными, был не восприимчив к пеллагре. Поставив, таким образом, под сомнение инфекционную природу заболевания, авторы отметили, что диета больных пеллагрой, в отличие от диеты людей иммунных к ней, состоит преимущественно из зерна и лишена белков животного происхождения.

С целью подтверждения своего предложения, что характер пищи имеет отношение к этиологии заболевания, Гольдбергер с сотрудниками (5) поставил эксперимент в сиротском доме штата Миссисипи, в котором пеллагра появлялась регулярно каждую весну. В этом приюте дети в возрасте от 6 до 12 лет получали скудную однообразную пищу. Гольдбергер добавил к обычной диете одной группы детей достаточное количество яиц и молока, ■ в следующую весну ни одного случая заболевания пеллагрой не наблюдалось среди этих детей, в то время как среди воспитанников, находившихся на прежней неизменной диете, пеллагра имела место в той же самой степени, как и в предыдущие весны. В последующих экспериментах авторам удалось показать, что предохранение от заболевания пеллагрой достигается не только добавлением к пище молока и яиц, но и многих естественных продуктов, например, баранины, лососины, дрожжей, томатного сока.

Стремясь получить прямые доказательства в пользу того, что неполноценное питание является причиной заболевания пеллагрой, Гольдбергер (6) решил вызвать это заболевание у здоровых людей, путем замены обычного рациона на специально составленную диету. Для этой цели были взяты под опыт 11 заключенных. Они получали пищу, состоящую из маисовой муки, белой пшеничной крупчатки, картофеля, соленого свиного сала и сахарного сиропа. Через 6 месяцев у 7 заключенных появились явные симптомы заболевания. Когда автор убедился в том, что это действительно пеллагра, он ввел в диету на каждого больного по 30 г дрожжей или 200 г мяса или по 2 пинты молока и наблюдал у них восстановление здоровья (6, 9).

Читтенден и Ундерхилл (7) в 1917 г. нашли, что заболевание собак, носящее название «black tongue», возникающее на неполноценной диете, аналогично человеческой пеллагре. Уиллер, Гольдбергер и Блэксток (8) в 1922 г. подтвердили в своих экспериментах, что эта болезнь собак тождественна человеческой пеллагре, так как возникает вследствие длительного питания той же самой пищей, на которой заболевают люди (4). Искусственная диета, состоящая из белой и желтой маисовой муки, казеина, рыбьего жира и сливочного масла, оказалась почти полностью очищенной от фактора, предохраняющего от развития пеллагроподобного заболевания собак.

Молоко и в особенности свежее мясо барана, свежие и автоклавированные дрожжи являлись хорошими источниками антипеллагрического вещества. В целой серии экспериментальных работ Гольдбергер (9—15) с сотрудниками получил неопровержимые доказательства, что пеллагра является болезнью пищевой недостаточности и излечивается продуктами, как правило, богатыми витаминами комплекса В.

После открытия, сделанного Смилом и Гендриком (16), что в дрожжах, кроме антиневритического витамина В, содержится другой фактор, более устойчивый против нагревания и действия щелочей, Гольдбергер (17, 18) в 1926 г. допустил, что этот термостабильный фактор является антипеллагрическим витамином. Результаты экспериментов, проведенных на крысах, оправдали это предположение. Крысы, питавшиеся искусственной пищей, содержащей термолабильный антиневритический витамин, но очищенной от термостабильного фактора, поражались пеллагроподобным заболеванием. Это вещество, предохраняющее от заболевания пеллагрой, было названо фактором Р-Р (18) (pellagra preventive) и было переименовано в дальнейшем в витамин В₂ или G.

Однако последующие исследования других авторов (19-26) показали, что пеллагра крыс не тождественна пеллагре человека и «black tongue» собак и что пеллагроподобное заболевание крыс предотвращается и излечивается термостабильным витамином В₆, который ничего общего не имеет по своему биологическому действию с фактором Р-Р. В то же время выделение и изучение витамина В₂ в виде кристаллического препарата флавина показало, что и это вещество не является антипеллагрическим фактором (25, 26, 27).

Коени и Эльвехем (28) в 1936 г. и Руффин, Персонс, Гарвей и Смир (29) в 1937 г. установили, что экстракт, полученный из печени, излечивает или по крайней мере облегчает течение пеллагроподобного заболевания у собак. При помощи же скармливания остатков проэкстрагированной ткани печени удается излечить не только «black tongue» собак, но и типичную пеллагру у человека (29, 30).

Продолжая работать над выделением активного вещества из печени, Эльвехем с сотрудниками (31) получил кристаллический препарат, излечивающий «black tongue» собак, который, как показало химическое изучение, являлся никотиновой кислотой. Однако активность этого препарата могла быть объяснена возможной примесью антипеллагрического витамина к кристаллам никотиновой кислоты, выделенной из ткани печени. Проверка на больных собаках чистой никотиновой кислоты (производства Eastman Kodak Company), полученной путем окисления никотина, показала, что ежедневная доза в 30 мг дает исключительный эффект. У больных собак очень быстро восстанавливался аппетит. Патологические явления в ротовой полости исчезали менее чем в два дня. Рост восстанавливался и сохранялся в норме.

Авторы выделили 175 мг кристаллов амида никотиновой кислоты из 10 кг свежей печени, но по их расчетам в указанной навеске ткани содержится около 2500 мг этого вещества. Для собак с весом тела

от 8 до 11 кг была установлена дневная эффективная профилактическая доза от 0,5 до 1,5 мг чистого препарата на килограмм веса тела.

После опубликования первых сведений о природе антипеллагрического фактора, никотиновая кислота и амид никотиновой кислоты были использованы с целью лечения человеческой пеллагры. Ф о у т с, Х е л ь м е р, Л е п к о в с к и й и Д ж у к с (32) в 1937 г. сообщили, что они лечили 4 больных пеллагрой людей, находившихся в госпитале на пеллагрической диете. Выдавая им от 0,5 до 1,0 г никотиновой кислоты, авторы наблюдали быстрое и полное восстановление здоровья.

С м и с и сотрудники (33) также описали случай излечения пеллагры человека путем ежедневной выдачи 60 мг никотиновой кислоты. Аппетит у больного был восстановлен через 24 часа после первой выдачи препарата, и через 6 дней больной уже находился в хорошем состоянии. Кожные же изменения исчезли только через 12 дней лечения.

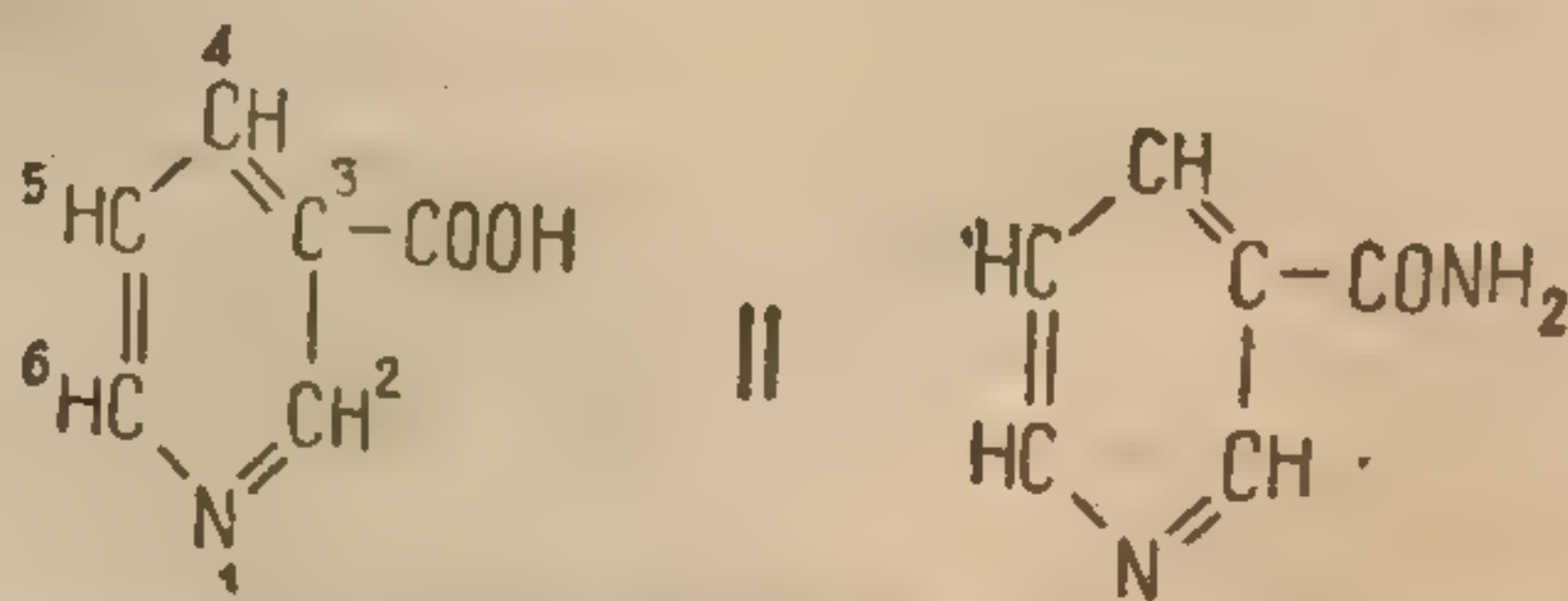
Эти данные были подтверждены в 1937—1938 гг. рядом исследователей (34—38), а в 1939 г. никотиновая кислота и ее амид уже использовались для лечения пеллагры в широком масштабе. Так, В и с к о (39) сообщил об излечении семи тысяч больных пеллагрой детей применением чистых препаратов никотиновой кислоты и амида никотиновой кислоты.

В 1938 г. Ч и к и сотрудники (40) сообщили, что им удалось вызвать пеллагру у свиней кормлением их маисом и излечить парентеральным введением чистой никотиновой кислоты.

Никотиновая кислота была известна уже несколько десятков лет тому назад и была получена в химически чистом виде Г у б е р о м в 1867 г. (41). Она неоднократно выделялась из растительных и животных тканей (42, 43) при попытках выделения антиневритического витамина.

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНА Р-Р

Антипеллагрический витамин является никотиновой кислотой (пиридин-3-карбоновая кислота) (I) или амидом никотиновой кислоты (II).



Чистая никотиновая кислота имеет форму белых кристаллических иголок с точкой плавления 235,5—236,6° С (44). Она слабо растворима в воде. При пропускании аммиака через никотиновую кислоту при 230° С (45) образуется амид никотиновой кислоты. Амид кристаллизуется в форме иголок с точкой плавления при 129° С (46). Никотиновая

кислота обладает спектром поглощения с максимумом в области 385 мμ (47). Нагревание раствора никотиновой кислоты и ее амида до точки кипения и автоклавирование не оказывают отрицательного влияния на сохранность витаминной активности препаратов (48).

Синтез никотиновой кислоты был впервые осуществлен в 1867 — 1873 гг. окислением никотина хромовой кислотой (49), азотной кислотой (50) и перманганатом (51). Этот метод синтеза сохранил свое значение до настоящего времени и используется в промышленных целях. Предложен также ряд других способов синтетического получения никотиновой кислоты из пиридина (52, 53) или путем окисления β-пиридинов (54, 55).

3. БИОСИНТЕЗ ВИТАМИНА Р-Р

Биосинтез ниацина осуществляется тканями растений и микроорганизмами. Однако среди последних имеется многочисленный ряд форм, лишенных способности синтезировать ниацин и требующих его притока из питательной среды. К их числу относятся *Bacterium proteus* (56), *Corynebacterium diphtheriae* (57), *Staphylococcus aureus* (58), *Lactobacillus arabinosus* (59) и др. На самых ранних стадиях развития некоторые виды высших растений, повидимому, не синтезируют никотиновой кислоты и удовлетворяют свою потребность в ней путем использования ее запасов, отложенных в семядолях. Например, изолированный от семядолей зародыш гороха, прорастая на искусственной питательной среде, испытывает депрессию роста, которая снимается никотиновой кислотой или более эффективной комбинацией никотиновой кислоты с тиамином (60).

На последующих же стадиях развития, как показали эксперименты с овсом (61), в проростке повышается концентрация никотиновой кислоты, достигая максимума до стадии кушения. Этот факт свидетельствует, что на известной ступени развития молодое растение приобретает способность синтезировать никотиновую кислоту и, повидимому, сохраняет эту способность в течение всех последующих стадий индивидуального развития. Следует отметить, что растения синтезируют также алкалоид-тригонеллин (I), амид которого может заменить никотиновую кислоту для некоторых микроорганизмов (например, для дизентерийных бацилл) (62, 63). Это вещество не обладает антипелла-

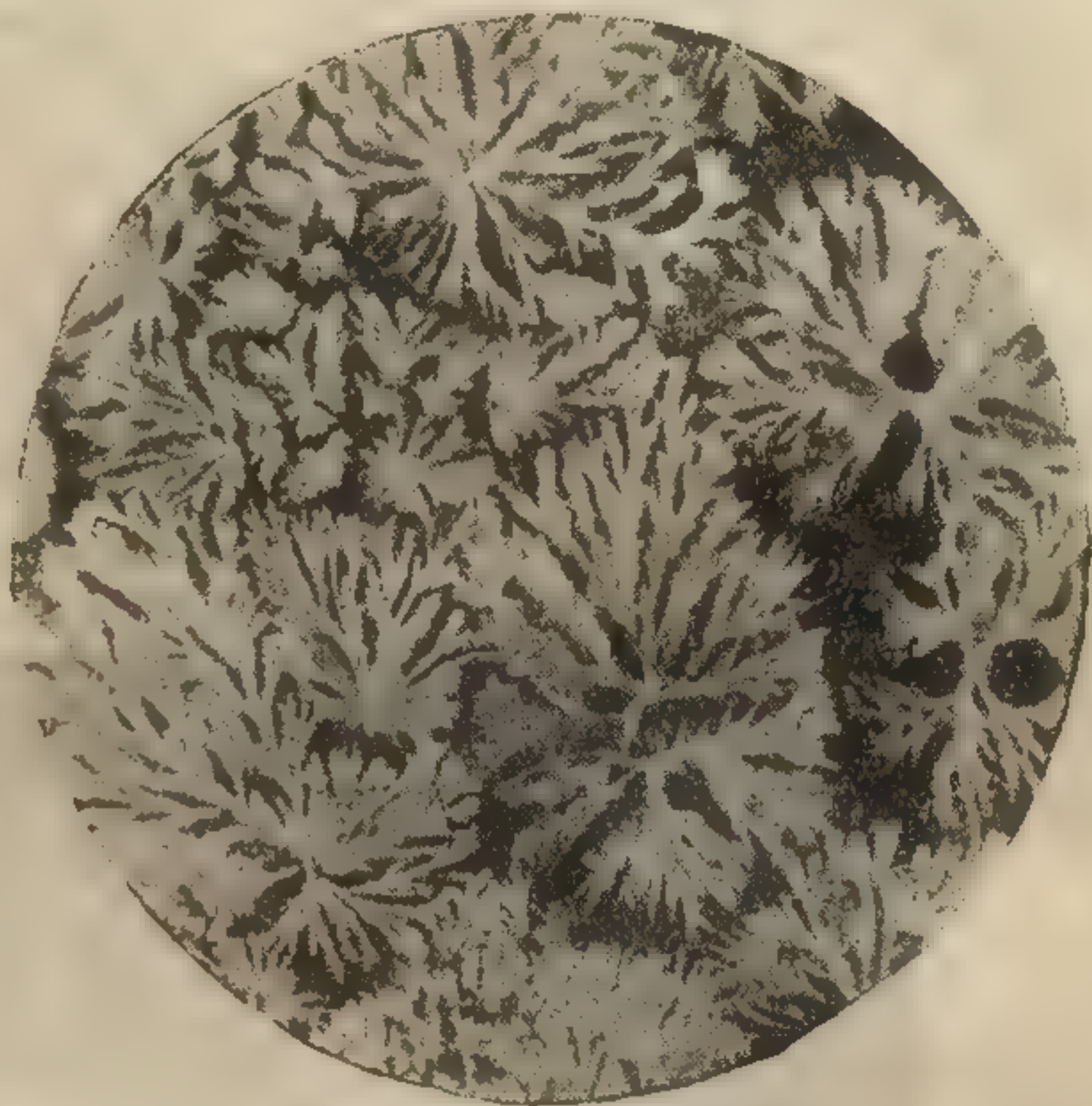
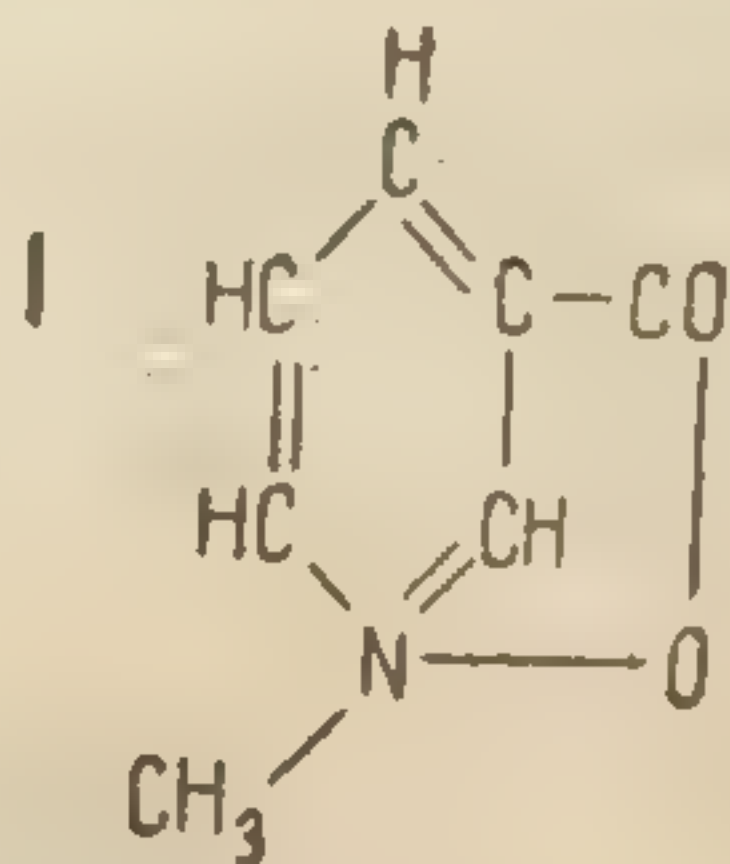


Рис. 12. Кристаллы никотиновой кислоты.
(из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

...организм извне.



Корни некоторых высших растений, как это было показано при изучении изолированных культур корней гороха, редиса, люцерны, клевера, хлопка, томата, дурмана и подсолнечника, не обладают способностью синтезировать ниацин и требуют для осуществления своего роста притока его из питательной среды (67—70).



Рис. 13. Пеллагроподобное заболевание кожи у крысы, вызванное удалением надпочечников.
(По Laszt, Z. Vitaminforsch. II, 76, 1941).

Человек и многочисленные виды животных (обезьяна, собака, свинья и др.) остро нуждаются в постоянном притоке никотиновой кислоты с пищей, так как их ткани и органы не способны осуществлять синтез этого вещества. Крыса, повидимому, способна синтезировать никотиновую кислоту, что подтверждают результаты следующих экспериментов. При содержании крыс на пище, очищенной от ниацина, в продолжение значительного срока времени в их моче и кале обнаруживается значительное количество никотиновой кислоты. Изучение

4. СТА

Интернационального С
еда нет. Лечебные и
едей назначаются в в

5. ЕСТЕСТВЕН

Систематическое изуче
ственных продуктах про
используя метод опреде
Lactobacillus arabinosus
зрета пшеницы, ячменя,

Содержание ни
и

{no

Пшеница англий
Пшеница Манит
Зародыши пшен
Зародыши пшен
Зародыши пшен
Отруби пшениц
Мука

Испытание показало, что в течение 10 часов в кислой среде

тканей таких животных показало, что никотиновая кислота в обычной концентрации сохраняется в крови, печени и мышцах (71—73). В последующих исследованиях было показано, что у крыс, получавших диету, очищенную от ниацина, выделение никотиновой кислоты совершается преимущественно через мочу, а не с калом, что является косвенным доказательством в пользу того, что синтез никотиновой кислоты происходит в тканях тела крысы, а не в кишечнике за счет бактериальной флоры (74). Повидимому этот синтез у крысы совершается в надпочечниках, так как полное удаление этих желез внутренней секреции ведет к пеллагроподобному поражению кожи, при условии полного отсутствия ниацина в диете таких животных. Эта пеллагра крыс может быть предотвращена и излечена выдачей амида никотиновой кислоты (75). Следовательно, при наличии надпочечников крысы не нуждаются в притоке никотиновой кислоты с пищей. При удалении же этих желез крысы испытывают нужду в ниацине и проявляют пеллагроподобные симптомы, если витамин Р-Р не поступает в их организм извне.

4. СТАНДАРТЫ ВИТАМИНА Р-Р

Интернационального стандарта для никотиновой кислоты и ее амида нет. Лечебные и профилактические дозы кристаллических веществ назначаются в весовых единицах.

5. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА Р-Р

Систематическое изучение содержания никотиновой кислоты в естественных продуктах проведено в 1944 г. Б а р т о н - Р а й т о м (76). Используя метод определения никотиновой кислоты на культурах *Lactobacillus arabinosus* (77), автор подверг испытанию различные сорта пшеницы, ячменя, овса, маиса и др. продукты.

Содержание никотиновой кислоты в зерне пшеницы
и в отдельных его частях

[по Б а р т о н - Р а й т у, 1944] (76)

Образцы	Содержание никотиновой кислоты (микрограмм в грамме)
Пшеница английская	48,0
Пшеница Манитоба	55,0—66,0
Зародыши пшеницы. Образец I	55,0
Зародыши пшеницы. Образец II	75,0
Зародыши пшеницы. Образец III	77,0
Отруби пшеницы	267—325
Мука	12,0—18,7

Испытание показало, что отруби являются наиболее богатой никотиновой кислотой частью пшеничного зерна: они содержат до 325 микро-

граммов ниацина на 1 г продукта. Зародыши зерна содержат приблизительно в четыре раза меньше никотиновой кислоты по сравнению с отрубями.

Ячмень оказался достаточно богатым источником ниацина. Вариация в содержании никотиновой кислоты в испытанных сортах ячменя была в пределах от 85 до 147 $\mu\text{г}$ на 1 г зерна. Солод содержит 100—108 $\mu\text{г}$ ниацина в грамме.

Крахмалистые сорта кукурузы оказались очень бедным источником никотиновой кислоты, они содержат всего 11,5—20,0 $\mu\text{г}$ витамина на 1 г продукта, сладкие же сорта содержат его в несколько большем количестве, а именно: от 26 до 37 $\mu\text{г}$ на 1 г.

Рис оказался еще более бедным источником ниацина, чем кукуруза (от 7,7 до 10,0 $\mu\text{г}$ на 1 г), так же как овес (от 5,5 до 7,0 $\mu\text{г}$).

В большинстве образцов пива и винного уксуса было найдено от 7,8 до 17,0 $\mu\text{г}$ витамина на 1 мл жидкости.

Хорошими источниками никотиновой кислоты являются мясо и дрожжи, в то время как молоко бедно этим веществом.

Содержание никотиновой кислоты в мясе, дрожжах и других продуктах
[по Бартон-Райту, 1944] (77)
Сокращено

Продукты	Содержание никотиновой кислоты Микрограмм в 1 г	Продукты	Содержание никотиновой кислоты Микрограмм в 1 г
1. Мясо (обезвоженное)	100—110	6. Какао	16
2. Экстракт из дрожжей I	2077	7. Чай	61
3. Экстракт из дрожжей II	655	8. Молочный порошок	9,2
4. Сухие пекарские дрожжи	600	9. Молоко	0,8—1,0 (микрограмм в 1 мл)
5. Кофе	132		

Ткань печени (78) и надпочечника (79) является богатым источником ниацина. Так, в печени быка содержится около 25 мг никотиновой кислоты на 100 г ткани (31).

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА Р-Р

Никотиновая кислота в форме амида входит в состав кодегидраз, присутствующих во всех клетках животного и растительного происхождения, в которых протекают ферментативные реакции дегидрирования. Это обстоятельство обуславливает потребность в никотиновой кислоте у самых разнообразных представителей различных систематических групп животного и растительного мира. В одних случаях эта потребность в никотиновой кислоте удовлетворяется путем биосинтеза, как это наблюдается среди растений, многих видов

бактерий и, повидимому, у крыс (71—74). Когда биосинтез ниацина не осуществляется, организм находится в полной зависимости от притока никотиновой кислоты из внешней среды. Никотиновая кислота и ее амид являются стимуляторами роста многих видов бактерий. Например, рост культур *Staphylococcus aureus* усиливается никотиновой кислотой в концентрации 0,032 гаммы на 10 см³ питательной среды. Однако это действие ниацина наблюдается только при наличии тиамин в концентрации, превышающей 0,00015 гаммы на 1 см³ питательной среды (80—83). Более эффективное действие на рост стафилококка оказывает комбинация ниацина, тиамин и биотин (58).

Действие никотиновой кислоты в комбинации с тиамином и биотином на рост *Staphylococcus aureus*
[по Кёглю и Багтендонн, 1938] (58)

Биотин в $\mu\text{г}$ на 1 см ³ питательной среды	0,05 $\mu\text{г}$ тиамин 0,05 $\mu\text{г}$ никотиновой кислоты на 1 см ³ питательной среды	5 $\mu\text{г}$ тиамин и 5 $\mu\text{г}$ никотиновой кислоты на 1 см ³ питательной среды
	степень роста	степень роста
0	150%	675%
0,005	665%	770%
0,05	690%	800%
0,5	715%	820%
5	745%	870%

Никотиновая кислота является специфическим фактором роста для *Corynebacterium diphtheriae*, которая требует для максимальной степени роста 10 гамм ниацина на 10 см³ питательной среды (57). Дизентерийные бациллы также нуждаются в присутствии никотиновой кислоты в питательном субстрате (63).

Bacterium proteus и *Lactobacillus arabinosus* чрезвычайно чувствительны к колебаниям концентрации никотиновой кислоты в питательной среде, в связи с чем они используются как тест-объекты для количественного определения ниацина в различных источниках (56, 77). Некоторые протисты и грибки, подобно перечисленным выше бактериям, нуждаются в притоке никотиновой кислоты из питательной среды (66).

Семена высших растений, как правило, содержат некоторый запас никотиновой кислоты, которая, повидимому, необходима для осуществления процесса прорастания зародыша и роста побега на самых ранних стадиях развития. Экспериментально было показано на горохе, что никотиновая кислота одна, и особенно в сочетании с тиамином, резко стимулирует рост и развитие изолированного от семядолей зародыша на синтетической питательной среде (60).

В проростках овса максимальная концентрация никотиновой кислоты достигается до стадии кущения (61). Следовательно, это растение на ранних стадиях развития становится аутотрофным в отношении ниацина. Однако, некоторые органы, например, корни ряда

Установлено, что такие животные формы, как протисты (66), насекомые (84), птицы (85,86) и млекопитающие (7,87,88), подобно человеку, требуют постоянного притока витамина Р-Р из внешней среды. У млекопитающих и птиц авитаминоз, возникающий на почве недостатка ниацина, имеет специфические симптомы, варьирующие у разных видов.

Как указано выше, никотиновая кислота в форме амида является составной частью двух коферментов: кодегидразы I (дифосфопиридин нуклеотид) и кодегидразы II (трифосфопиридин нуклеотид).

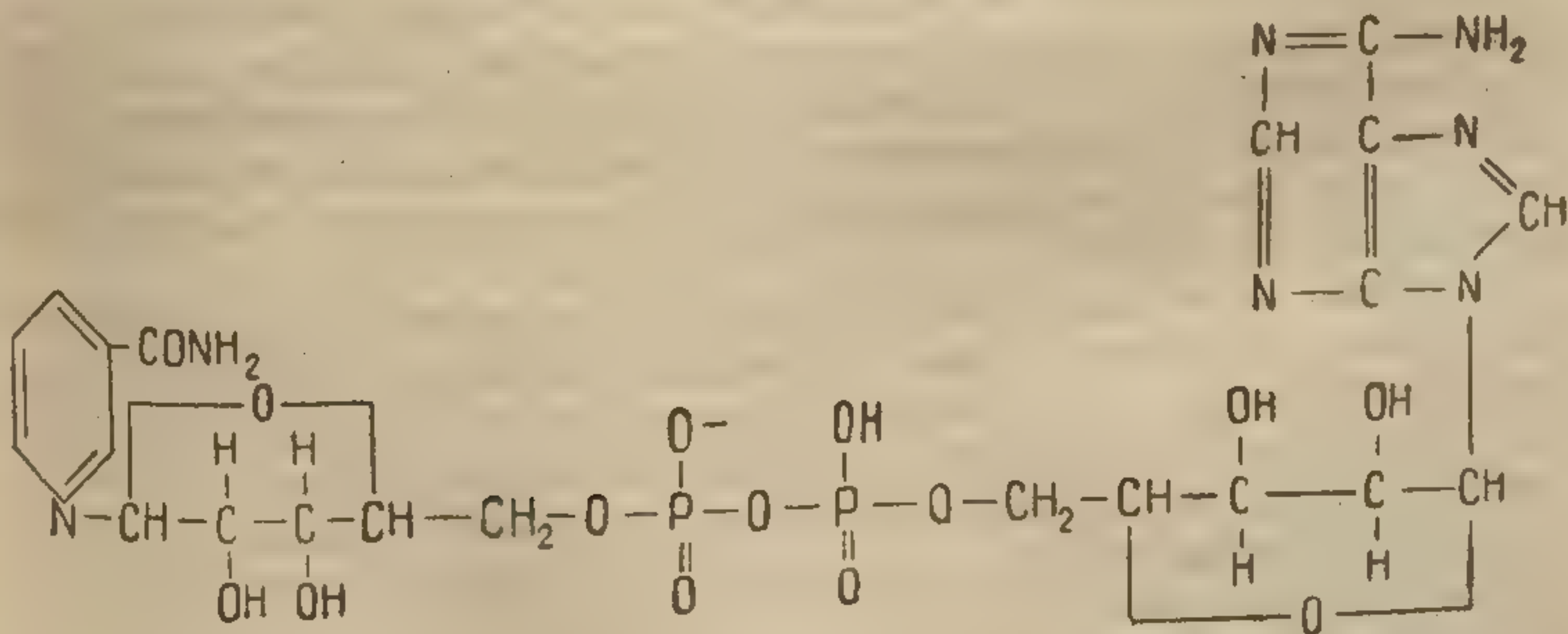
Кодегидраза I принимает участие в углеводном обмене и находится в большом количестве в дрожжах (89), в эритроцитах, в мышцах (90), в сердечной мышце (82). Она найдена в тканях беспозвоночных животных (91) и в бактериях (92).

Эмпирическая формула для кодегидразы (козимазы) принята следующая: $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2$ (93, 94). Это вещество представляет собой динуклеотид, который при гидролизе дает выход аденину (95), амиду никотиновой кислоты (96, 97, 100, 101) и двум молям d-рибоза-фосфорной кислоты (98). Структура дифосфопиридин нуклеотида была изучена Эйлером и Шенком в 1936 г. (I) (94, 99).



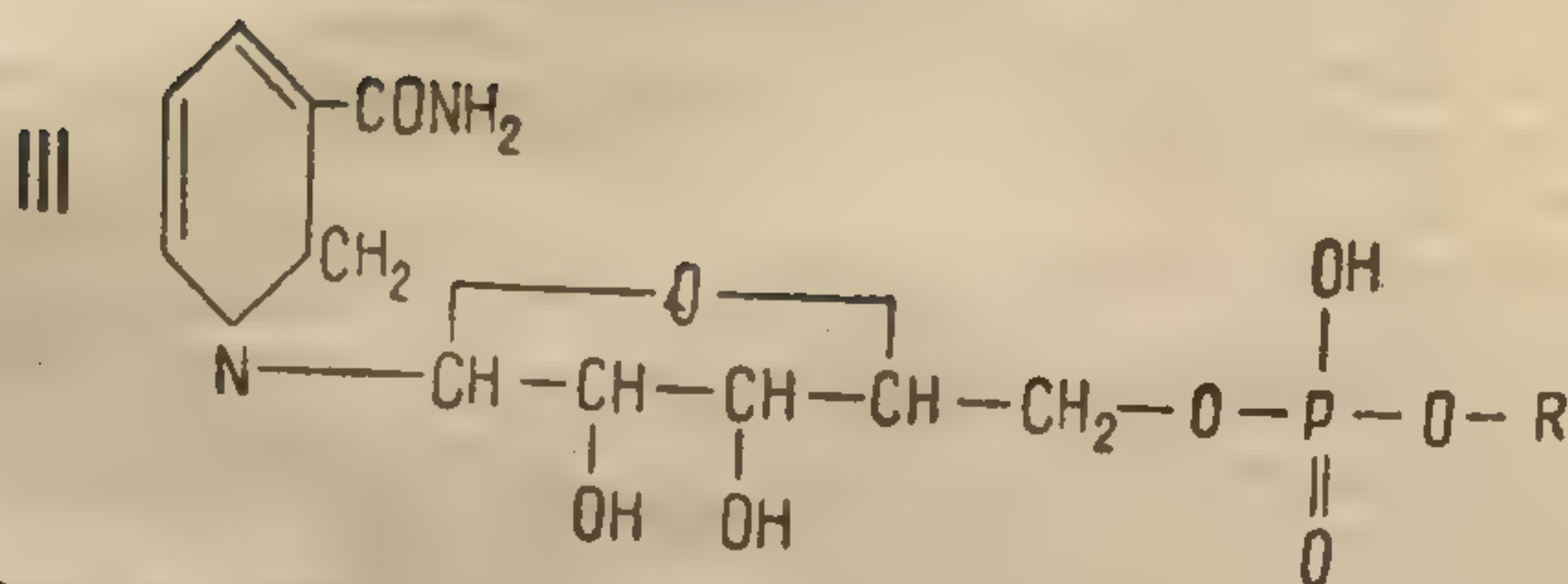
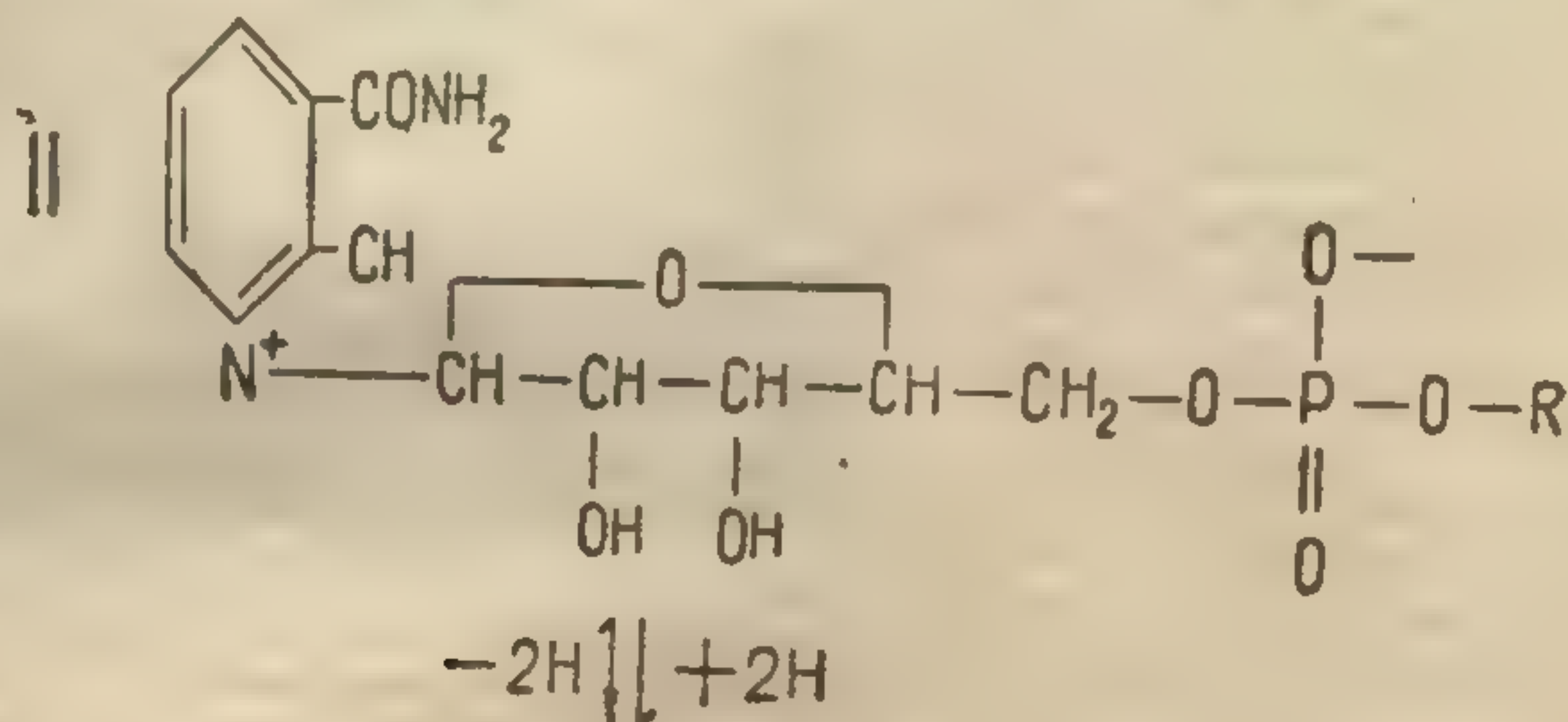
Рис. 16. Влияние недостатка никотиновой кислоты на развитие цыплят. Слева контрольный цыпленок, справа цыпленок того же возраста, не получавший никотиновой кислоты.

(По Briggs, Luckey, Teply, Elvehjem и Hart, J. Biol. Chem. 148, 517, 1943).



Кодегидраза II большей частью сопровождает в тканях кодегидразу I, однако количественное соотношение двух этих коферментов в разных источниках сильно варьирует. Например, дрожжи содержат кодегидразы II очень мало, в то время как кодегидраза I достигает в них по весу около 0,5 г на килограмм (81). В животных тканях кодегидраза II содержится в количестве 0,004—0,008 г на килограмм

(100), т. е. приблизительно в 100 раз менее кодегидразы I (90, 101). Химическая структура кодегидразы II отличается от кодегидразы I только тем, что содержит добавочную группу фосфорной кислоты (99). Амид никотиновой кислоты является активной частью обоих коферментов и выполняет роль переносчика водорода при осуществлении процесса дегидрирования (см. формулы II и III).



Изучение концентрации кодегидраз в красных кровяных клетках здоровых людей и больных пеллагрой показало, что введение в организм никотиновой кислоты ведет к резкому повышению содержания коферментов (102, 105). Было также установлено, что эритроциты человека *in vitro* способны синтезировать кодегидразу при наличии никотиновой кислоты (102).

У собак, больных «black tongue», было обнаружено понижение содержания кодегидраз в ткани мозга, в коре надпочечника и в крови; причем максимальный процент падения концентрации коферментов был установлен в печени (104). В связи с этим было высказано предположение, что человеческая пеллагра и «black tongue» у собак является следствием нарушения механизма тканевого дыхания, в связи с недостатком нуклеотидов пиридина (106). Однако сравнение *in vitro* тканей нормальных собак и больных «black tongue» показало отсутствие какой-либо разницы в их способности окислять глюкозу или молочную кислоту (103). В то время как «black tongue» собак легко излечивается никотиновой кислотой, введение в кровяное русло кодегидразы не дает никакого положительного влияния на течение болезни (107). Сравнительный анализ активности козимазы (кодегидразы I) в организме нормальных и лишенных никотиновой кислоты

собак, также дал результат, не позволяющий сделать допущение, что гибель собак от «black tongue» происходит от недостатка этого кофермента (108).

Возможно, что при пеллагре имеет место дисфункция коркового слоя надпочечника, но каков характер связи никотиновой кислоты с этим эндокринным органом, остается еще неизвестным (109).

Никотиновая кислота в организме имеет какое-то отношение к обмену тяжелых металлов. При ее недостатке отлагающийся пигмент в коже больных пеллагрой содержит железо (110). Содержащее железо порфирины при авитаминозе подвергаются разрушению, ведущему к появлению в моче повышенного количества продуктов их распада (111).

Стимуляция никотиновой кислотой роста культур микроорганизмов, повидимому, объясняется ее участием в форме амида в ферментативных процессах, осуществляющихся кодегидразами. Большинство видов бактерий обладает способностью синтезировать кодегидразы при наличии в питательной среде никотиновой кислоты. Однако существуют формы, лишенные этой способности и требующие для своей жизнедеятельности притока из внешней среды кодегидраз в готовом состоянии. К числу этих форм относится *Nemophilus parainfluenzae* (105, 112).

Перечисленные выше данные свидетельствуют, что никотиновая кислота в организмах животного и растительного происхождения обладает рядом функций, одной из которых является ее участие в ферментативных процессах в качестве активной части структуры кодегидраз. Механизм же биологического действия никотиновой кислоты, как агента, предохраняющего организм животных и человека от заболевания пеллагрой, еще не ясен.

7. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА Р-Р

Специфичность витаминной активности никотиновой кислоты изучалась двояким путем: на чистых культурах микроорганизмов (66, 113—115) и на людях и собаках, пораженных авитаминозом вследствие недостатка в пище витамина Р-Р (64, 65).

На культурах *Staphylococcus aureus* была установлена биологическая активность следующих веществ (114): амида никотиновой кислоты, этил-амида пиридин-3-карбоновой кислоты, натриевой соли пиридин-3-карбоновой кислоты, аммонийной соли пиридин-3-карбоновой кислоты и этил-пиридин-3-карбоновой кислоты. Активность этил-амида, натриевой и аммонийной соли никотиновой кислоты составляла только $\frac{1}{5}$ степени активности амида никотиновой кислоты. Следующие соединения оказались не активными: диэтил-амид пиридин- β -карбоновая кислота (корамин), пиридин-2-карбоновая кислота, пиридин-2,3-дикарбоновая кислота, 2-метил-пиридин, 4-метил-пиридин и пиридин-4-карбоновая кислота.

При испытании на дизентерийных бациллах (63, 115) биологическая активность была обнаружена у ряда соединений, в том числе

у амида-N-метил-пиридин- β -карбоновой кислоты (тригонеллин). На культурах же стафилококков тригонеллин (хлорид или метил-сульфат) оказался не активным (66).

Боннером были испытаны двадцать три производных никотиновой кислоты или близких к ней соединений на стерильной культуре корешков гороха. Из них оказались биологически активными только те вещества, которые давали выход никотиновой кислоте в результате простого гидролиза (60).

При испытании на собаках (64) была установлена витаминная активность у диэтиламида никотиновой кислоты (корамин), который оказался инактивным при испытании на культурах *Staphylococcus aureus* (114). Активность была обнаружена также у β -пиколина, в то время как пиколиновая кислота (пиридин-2-карбоновая кислота), хинолиновая кислота, 6-метил-никотиновая кислота, тригонеллин, пиридин и хлорид амида 1-метил-никотиновой кислоты не оказывали никакого положительного влияния на течение «black tongue» у собак (64).

Альфа и бета-пиколлин, тригонеллин и β -аминопиридин не обладали антипеллагрическим действием при испытании в клинических условиях (65). В то же время 2,6-диметил-пиридин-3,5-карбоновая кислота, натриевая соль-пиридин-3-карбоновой кислоты, диэтиламид-пиридин- β -карбоновая кислота (корамин) и диникотиновая кислота излечивали пеллагру человека (65). Наличие активности у корамина было подтверждено рядом авторов (65, 111, 116, 117, 118), причем было показано, что это вещество в 10 раз менее эффективно по сравнению с никотиновой кислотой (118).

Повидимому, биологической активностью витамина Р-Р обладают только те соединения, которые в организме могут быть превращены в амид никотиновой кислоты.

Атом азота, находящийся в первом положении, играет существенную роль в обеспечении биологической активности никотиновой кислоты и ее производных. В коферментах через этот атом обеспечивается структурная связь амида никотиновой кислоты с остальной частью молекулы кодегидраз.

В отрубях пшеницы было обнаружено вещество, которое после обработки щелочью приобретает биологическую активность, присутствующую никотиновой кислоте (126). Некоторые виды животных, в частности, собаки (127), повидимому, способны усваивать это вещество и использовать его вместо никотиновой кислоты. Химическая природа этого соединения еще неизвестна.

8. ИНГИБИТОРЫ ВИТАМИНА Р-Р

Макилвэн впервые в 1940 г. установил, что пиридин-3-сульфо-кислота является антагонистом в отношении никотиновой кислоты при испытании на культурах микроорганизмов (119). Эльвехем с сотрудниками показал в экспериментах на собаках, что сульфопиридин, введенный через рот, противодействует проявлению витаминной активности никотиновой кислоты (120).

ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ
Повидимому, никотиновая кислота необходима для осуществления роста и жизнедеятельности животных и растений. Удовлетворительное питание достигается путем биосинтеза. На практике, протисты (66), некоторые животные и человек нуждаются в питательной среде. Например, *Staphylococcus aureus* требует около 0,032 г/мл никотиновой кислоты (113, 121). *Mycobacterium phtherculosis* может обитать в 10 см³ питательной среды (57).
Bacterium proteus (56), *Staphylococcus aureus* (57, 113, 121) и другие микроорганизмы, не синтезирующие никотиновой кислоты, требуют ее в питательной среде.
Количество никотиновой кислоты в высших растениях, точное значение которого на самых ранних стадиях развития неизвестно, зависит от содержания никотиновой кислоты в среде (60).
Повидимому, в течение жизни растений для своего роста требуется приток никотиновой кислоты. Это подтверждается культурами изолированных растений, томата, подсолнечника и др.
Было доказано, что никотиновая кислота необходима для нормального развития растений. Птицы, в частности, в состоянии болезни и в состоянии выздоровления нуждаются в никотиновой кислоте. Для излечения взрослых птиц требуется доза никотиновой кислоты 365 гаммам (120). Свиньи и обезьяны требуют в сутки 365 гаммам (120). Согласно рекомендациям, содержащимся в литературе, для мужчин требуется ежедневная доза никотиновой кислоты 365 гаммам (120).

9. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ВИТАМИНЕ Р-Р

Повидимому, никотиновая кислота является необходимейшим компонентом для осуществления процессов жизни у всех видов растительного и животного происхождения. В то время как растения самостоятельно удовлетворяют свою потребность в никотиновой кислоте путем биосинтеза, многие виды микроорганизмов (бактерии, грибки, протисты (66)), насекомые (84), птицы (85, 86), млекопитающие животные и человек находятся в полной зависимости от притока ниацина из питательного субстрата или из продуктов питания.

Бактерии, например, *Staphylococcus aureus*, требуют для нормального роста около 0,032 гаммы никотиновой кислоты на 10 см³ питательной среды (113, 121). Максимальная степень роста *Corynebacterium diphtheriae* может быть достигнута только при включении на каждые 10 см³ питательной среды не менее 10 гамм никотиновой кислоты (57).

Bacterium proteus (56), *Lactobacillus arabinosus* (77), *Bacterium pneumococcus* (57, 113, 122) также могут служить примером микроорганизмов, не синтезирующих ниацин и требующих его притока из питательной среды.

Количество никотиновой кислоты, потребное для роста зародышей высших растений, точно не определено, но доказано, что растения на самых ранних стадиях развития должны быть обеспечены притоком никотиновой кислоты из семядолей или из питательного субстрата (60).

Повидимому, в течение всего периода вегетации корни многочисленных видов высших растений, за некоторым исключением, требуют для своего роста притока никотиновой кислоты из органов, где локализован ее биосинтез. Это доказано экспериментами со стерильными культурами изолированных корней гороха, редиски, люцерны, клевера, томата, подсолнечника и других видов (67—70).

Было доказано, что бабочка *Galleria melonella* (84) для осуществления нормального процесса развития требует притока никотиновой кислоты. Птицы, в частности куры, безусловно нуждаются в никотиновой кислоте и в случае ее отсутствия поражаются пеллагроподобным заболеванием (85, 86).

Для излечения взрослых собак от «black tongue» требуется ежедневная доза никотиновой кислоты от 200 до 225 гамм на килограмм веса тела; для молодых же, растущих животных, эта доза равна 250—365 гаммам (120). Свиньи при отсутствии никотиновой кислоты в корме заболевают типичной пеллагрой (88), которая была излечена ежедневными дозами никотиновой кислоты, равными 60 мг.

Обезьяны требуют для сохранения здоровья около 5 мг никотиновой кислоты в сутки (87). Потребность человека в никотиновой кислоте варьирует в зависимости от возраста, пола и физиологического состояния организма.

Согласно рекомендации National Research Council U.S.A. взрослый мужчина ежедневно должен получать с пищей от 15 до 23 мг,

а женщина от 12 до 18 мг никотиновой кислоты. Во второй половине беременности необходимая доза установлена равной 18 мг, в период же лактации она повышается до 23 мг в сутки.

Для детей в возрасте до 1 года требуется до 4 мг, с 1 года до 3 лет — 6 мг, с 4 до 6 лет — 8 мг, с 7 до 9 лет — 10 мг и с 10 до 12 лет — 12 мг никотиновой кислоты.

Для девушек в возрасте от 13 до 15 лет суточная доза никотиновой кислоты установлена равной 14 мг, а с 16 до 20 лет — 12 мг. Для юношей в возрасте от 13 до 15 лет суточная доза никотиновой кислоты установлена равной 16 мг, а с 16 до 20 лет — 20 мг.

Никотиновая кислота, принятая даже в небольших дозах, вызывает прилив крови к коже лица, жжение и зуд в отдельных участках кожи, преимущественно на лице, шее, груди и руках.

Однократная доза никотиновой кислоты до 1 г не вызывает у взрослого человека угрожающих токсических явлений, кроме вышеупомянутого действия на кожу (123). Амид никотиновой кислоты или ее натриевая соль значительно менее токсичны и не вызывают реакции со стороны кожи. Ежедневное введение 2 г никотиновой кислоты собакам ведет к гибели животных (124), в то же время скормливание натриевой соли никотиновой кислоты в количестве 2 г на килограмм веса тела переносилось животными удовлетворительно (125). Когда животные или человек получают с пищей никотиновую кислоту или ее амид, они выделяют тригонеллин. Биосинтез тригонеллина *in vitro* осуществляется тканью печени, почек и мышц (126). При скормливании больших количеств амида никотиновой кислоты молодым крысам, у животных наблюдается задержка роста и ожирение печени. Задержка роста может быть предотвращена выдачей метионина или холина совместно с гомоцистеином. Холин, бетаин или гомоцистеин, выданные каждый в отдельности, не дают эффекта. Ожирение печени устраняется скормливанием не только метионина, но и холина или бетаина (126) (см. главу XI). Эти факты свидетельствуют, что поступление в организм избытка никотиновой кислоты или ее амида приводит к выведению лабильных метильных групп в связи с образованием метилированного продукта превращения никотиновой кислоты — тригонеллина (см. стр. 130), выделяемого из организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. McCollum E. V., Orent-Keiles E. and Day H. G., The never knowledge of nutrition. Fifth edition. N. Y. Macmillan Co; Eddy W. H. and Daildorfe G. The avitaminoses. Third edition, 1944. Williams and Wilkins Comp. Baltimor.
2. Evans E. A., The biological action of the vitamin. A symposium. University of Chicago press. 1944. Smith. D. T. The story of pellagra and its treatment with nicotinic acid. p. 84.
3. Еремов В. В., Важнейшие авитаминозы человека. Медгиз, 1939.
4. Jolliffe N., Bowman K. M., Rosenblum L. A. and Fein H. D. J. Am. Med. Ass., 114, 307, 1940.

5. Goldbe
Health Reports, 30
6. Goldbe
1915.
3336, 7. Chitten
1917. 8. Wheele
Pub. Health Repor
9. Goldbe
10. Goldbe
11. Goldbe
12. Goldbe
13. Goldbe
54, 1925.
14. Goldbe
1920.
15. Goldbe
Hyg. Lab. Bull., M
16. Smith
761, 1926.
17. Goldbe
L. M., U. S. Pub.
18. Goldbe
1025, 1926.
19. György
20. György
21. György
22. Birch
2830, 1935.
23. Birch
24. Keres
Med., 38, 64, 19
25. Dann V
26. Fouts
Biol. and Med.,
27. Kuhn
Chem. Gesellsch.,
28. Koehn
29. Ruffi
J. Clin. Investig
30. Sydenh
31. Elveh
D. W., J. Biol.
32. Fouts
Proc. Soc. Exp.
33. Smith
109, 2054, 1937
34. Harri
35. Spies
Ass., 110, 622,
584, 1938.
36. Spies
37. Boga
38. Main
39. Visc
10, 779, no Cher
40. Chic
hem. J., 32, 10
41. Hube
42. Suzu

5. Goldberger J., Waring C. H. and Willets D. G., U. S. Pub. Health Reports, 30, 3117, 1915.
6. Goldberger and Wheeler G. A., U. S. Pub. Health Reports, 30, 3336, 1915.
7. Chittenden R. H. and Underhill F. P., Am. J. Physiol., 44, 13, 1917.
8. Wheeler G. A., Goldberger J. and Blackstock M. R., U. S. Pub. Health Reports, 37, 1063, 1922.
9. Goldberger J., J. Am. Med. Ass., 66, 471, 1916.
10. Goldberger J., U. S. Pub. Health Reports, 33, 481, 1918.
11. Goldberger J., J. Am. Med. Ass., 78, 1676, 1922.
12. Goldberger J., Medicine, 5, 79, 1926.
13. Goldberger J. and Tanner W. F., U. S. Pub. Health Reports, 40, 54, 1925.
14. Goldberger J. and Wheeler G. A., Arch. Intern. Med., 25, 451, 1920.
15. Goldberger J. and Wheeler G. A., U. S. Pub. Health Service Hyg. Lab. Bull., No 20, 7, 1920.
16. Smith M. I. and Hendrick E. G., U. S. Pub. Health Repts., 41, 761, 1926.
17. Goldberger J., Wheeler G. A., Lillie R. D. and Rogers L. M., U. S. Pub. Health Repts., 41, 297, 1926.
18. Goldberger J. and Lillie R. D., U. S. Pub. Health. Repts., 41, 1025, 1926.
19. György P., Nature, 133, 498, 1934.
20. György P., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 37, 313, 1937.
21. György P., Biochem. J., 29, 741; 760; 767, 1935.
22. Birch T. W., György P. and Harris L. J., Biochem. J., 29, 2830, 1935.
23. Birch T. W. and György P., Biochem. J., 30, 304, 1936.
24. Keresztesy J. C. and Stevens J. P., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 38, 64, 1938.
25. Dann W. J., J. Nutrition, 11, 451, 1936.
26. Fouts P. J., Lepkovsky S. and Helmer O. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 35, 245, 1936.
27. Kuhn R., György P. und Wagner-Jauregg T., Ber. deutsch. Chem. Gesellsch., 66, 317; 576; 1034; 1577, 1933.
28. Koehn C. J. and Elvehjem C. A., J. Nutrition, 11, 67, 1936.
29. Ruffin J. M., Parsons E. L., Harvey H. I. and Smith D. T., J. Clin. Investig., 16, 663, 1937.
30. Sydenstricker V. E. and Thomas, South. Med. J., 30, 14, 1937.
31. Elvehjem C. A., Madden R. I., Strong F. M. and Woolley D. W., J. Biol. Chem., 123, 137, 1938.
32. Fouts P. J., Helmer O. M., Lepkovsky S. and Jukes T. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 37, 405, 1937.
33. Smith D. T., Ruffin J. M. and Smith S. G., J. Am. Med. Ass., 109, 2054, 1937.
34. Harris L. J., Chem. and Ind., 56, 1134, 1937.
35. Spies T. D., Cooper C. and Blankenhorn M. A., J. Am. Med. Ass., 110, 622, 1938.
36. Spies T. D., Bean W. B. and Stone R. E., J. Am. Med. Ass., 111, 584, 1938.
37. Bogart C. N., J. Am. Med. Ass., 111, 613, 1938.
38. Mainzer F., Z. Vitaminforsch., 8, 347, 1938—1939.
39. Visco S., The prevention of pellagra with nicotinic acid. Ricerca Sci., 10, 779, no Chem. Abstr., 34, 5128, 1940.
40. Chick H., Macrae T. F., Martin A. J. and Martin C. J., Biochem. J., 32, 10, 1938.
41. Huber C., Ann. Chem. und Pharm., 141, 271, 1867.
42. Suzuki U., Shimamura T. und Odake S., Biochem. Z., 43, 89, 1912.

43. Szumauska und Funk C., Chem. Zelle und Gewebe, 13, 44, 1926.
44. Gording R. and Flexer L. A., J. Am. Pharm. Ass., 29, 230, 1940.
45. Keimatsu S., Jokata K. and Sato I., J. Pharm. Soc. Japan, 53, 994, 1933. Цит. по Rosenberg H. R., Chemistry and physiology of the vitamins 1945. Interscience Publishers, New York.
46. Kuhn R. und Vetter H., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 68, 2374, 1935.
47. Hünecke H., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 60, 1451, 1927.
48. Smith S. G., Margolis G. and Margolis L. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 38, 251, 1938.
49. Huber C., Liebig Ann., 141, 271, 1867. Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 3, 849, 1870.
50. Weidel H., Liebig Ann., 165, 331, 1873.
51. Laiblin R., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 10, 2135, 1877.
52. Fischer O., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 15, 63, 1882.
53. McElvain S. M. and Goese M. A., J. Am. Chem. Soc., 63, 2283, 1941.
54. Weidel H., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 12, 1992; 2004, 1879.
55. Wischnegradski A., Ber. deutsch. Chem. Gesellsch., 12, 1480, 1879.
56. Lwoff A. et Querido A., C. R. Soc. Biol (Paris), 129, 1039, 1938.
57. Mueller J. H., J. Bacter., 34, 429, 1937.
58. Kögl F. und van Vagten donk W. J., Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 57, 747, 1938. Цит. по Schopfer W. H. Plants and vitamins. 1943.
59. Snell E. E., and Wright L. D., J. Biol. Chem., 139, 675, 1941.
60. Bonner J., Plant Physiol., 13, 865, 1938.
61. Kohler G. O., J. Biol. Chem., 152, 215, 1944.
62. Schopfer W. H., Plants and Vitamins. Chronica Botanica Company U. S. A., 1943.
63. Dorfman A., Koser S. A. and Saunders F., J. Am. Chem. Soc., 60, 2004, 1938.
64. Woolley D. W., Strong F. M., Madden R. J. and Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 124, 715, 1938.
65. Spiess T. D., Grant H. M., and Huff N. E. Suth. Med. Jour., 31, 901, 1938.
66. Knight B. C. J. G. and McIlwain H., Biochem. J., 32, 1241, 1938.
67. Addicott F. T. and Bonner J., Science, 88, 577, 1938.
68. Addicott F. T. and Devirian P. S., Am. J. Bot., 26, 667, 1939.
69. Bonner J. and Devirian P. S., Am. J. Bot., 26, 661, 1939.
70. Bonner J., Am. J. Bot., 27, 692, 1940.
71. Shourie K. L. and Swaminathan M., Indian J. Med. Research, 27, 679, 1940.
72. Dann W. J. and Kohn H. I., J. Biol. Chem., 136, 435, 1940.
73. Dann W. J., J. Biol. Chem., 141, 803, 1941.
74. Huff J. W. and Perlzweig W. A., J. Biol. Chem., 142, 401, 1942.
75. Laszt L., Z. Vitaminforsch., 11, 76, 1941.
76. Barton-Wright E. C., Biochem. J., 38, 314, 1944.
77. Snell E. E. and Wright L. D., J. Biol. Chem., 139, 675, 1941.
78. Dann W. J., Science, 86, 616, 1937.
79. Kodicek E., J. Soc. Chem. Ind., 58, 1088, 1939.
80. Knight B. C. J. G., Brit. Jour. Exp. Pathol., 16, 315, 1935.
81. Knight B. C. J. G., Biochem. J., 31, 731, 1937.
82. Knight B. C. J. G., Biochem. J., 31, 966, 1937.
83. Landy M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 38, 504, 1938.
84. Rubinstein D. and Shekin L., Nature, 143, 1064, 1939.
85. Briggs G. M., Jr., Luckey T. D., Teply L. J., Elvehjem C. A. and Hart E. B., J. Biol. Chem., 148, 517, 1943.
86. Briggs G. M., Jr., Mills R. C., Elvehjem C. A. and Hart E. B., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 51, 59, 1942.
87. Harris L. J., Biochem. J., 32, 1479, 1938.

88. Chick H. Biochem. J., 32, 10,
89. Meyerh
90. v. Euler
91. Ochoa S
92. Nilsson
93. v. Euler
94. Schlenk
95. v. Euler
- Naturwissensch., 17,
96. Warbur
- 291, 1936.
97. Albers
- 1, 1935; Biochem, 2
98. Schlenk
99. v. Euler
100. v. Euler
- B. Z. physiol. Chem
101. v. Euler
102. Kohn H.
103. Kohn H.
- 1939.
104. Elvehjem
- tion, 17, Suppl. 11
105. Vilter
- 112, 420, 1930.
106. Stannu
107. Martin
- J., Am. J. Digestiv
108. Dann W
109. Handle
110. Herzen
111. Spiess T
- 584, 1938.
112. Lwoff A
113. Knight
114. Landy
115. Koser
- Biol. and Med., 38
116. Ruffin
117. Smith
- and Exp. Therap.,
118. Smith
- Suppl. 14, 1940.
119. McIlw
120. Schaeff
- Biol. Chem., 144,
121. Knight
122. Rane L
123. Bean W
124. Chen K
- and Med., 38, 241
125. Unna K
126. Krehl
127. Krehl
- 156, 13, 1944.

88. Chick H., Macrae T. F., Martin A. J. P. and Martin C. J., *Biochem. J.*, 32, 10, 1938.
89. Meyerhof O. und Ohlmeier P., *Biochem. Z.*, 290, 334, 1937.
90. v. Euler H., *Atti 10 th Congr. Intern. Chim.*, 1, 178, 1938.
91. Ochoa S. and Ochoa C. G., *Nature*, 140, 1097, 1937.
92. Nilssen R., *Arch. Mikrobiol.*, 7, 598, 1937.
93. v. Euler H. und Schlenk F., *Svensk. Kem. Tid.*, 48, 135, 1936.
94. Schlenk F. und v. Euler H., *Naturwissensch.*, 24, 794, 1936.
95. v. Euler H. und Myrback K., *Z. Physiol. Chem.*, 177, 237, 1928; *Naturwissensch.*, 17, 291, 1929.
96. Warburg O. und Christian W., *Biochem. Z.*, 285, 156, 1936; 287, 291, 1936.
97. Albers H., Schlenk F. und v. Euler H., *Z. physiol. Chem.*, 237, 1, 1935; *Biochem. Z.*, 289, 140, 1936.
98. Schlenk F., *Arkiv Kemi, Mineral. Geol.*, B. 12, No 17, 1936.
99. v. Euler H. und Schlenk F., *Z. physiol. Chem.*, 246, 64, 1936.
100. v. Euler H., Schlenk F., Heiwinkel H. und Högberg B., *Z. physiol. Chem.*, 256, 208, 1938.
101. v. Euler H., *Angew. Chem.*, 50, 831, 1937.
102. Kohn H. I. and Klein J. R., *J. Biol. Chem.*, 130, 1, 1939.
103. Kohn H. I., Klein J. R. and Dann W. J., *Biochem. J.*, 33, 1432, 1939.
104. Elvehjem C. A., Waisman H. A. and Axelrod A. E., *J. Nutrition*, 17, Suppl. 11, 1939.
105. Vilter R. W., Vilter S. P. and Spies T. D., *J. Am. Med. Ass.*, 112, 420, 1930.
106. Stannus H. S., *Lancet*, I, 352, 1940.
107. Martin G. J., Thompson M. R. and de Carvajal-Forero J., *Am. J. Digestive Dis.*, 8, 290, 1941.
108. Dann W. J. and Handler P., *J. Nutrition*, 22, 409, 1941.
109. Handler P. and Dann W. J., *J. Biol. Chem.*, 145, 145, 1942.
110. Herzenberg H., *Beitr. path. Anat.*, 96, 97, 1935.
111. Spies T. D., Bean W. B. and Stone R. E., *J. Am. Med. Ass.*, 111, 584, 1938.
112. Lwoff A. and Lwoff M., *Proc. Roy. Soc. London*, B. 122, 352, 1936.
113. Knight B. C. J. G., *Biochem. J.*, 31, 731, 1937.
114. Landy M., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 38, 504, 1938.
115. Koser S. A., Dorfman A. and Saunders F., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 38, 311, 1938.
116. Ruffin J. M. and Smith D. T., *South. Med. J.*, 32, 40, 1939.
117. Smith D. T., Margolis G. and Margolis L. H., *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 68, 458, 1940.
118. Smith D. T., Ruffin J. M. and Smith S. G., *J. Nutrition*, 19, Suppl. 14, 1940.
119. McIlwain H., *Brit. J. Exp. Path.*, 21, 1936, 1940; 22, 148, 1941.
120. Schaefer A. E., McKibbin J. M. and Elvehjem C. A., *J. Biol. Chem.*, 144, 679, 1942.
121. Knight B. C. J. G., *Biochem. J.*, 31, 966, 1937.
122. Rane L. and Subbarow Y., *Biol. Chem.*, 134, 455, 1940.
123. Bean W. B. and Spies T. D., *J. Am. Med. Ass.*, 114, 439, 1940.
124. Chen K. K., Rose C. L. and Robbins E. B., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 38, 241, 1938.
125. Unna K., *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 65, 95, 1939.
126. Krehl W. A. and Strong F. M., *J. Biol. Chem.*, 156, 1, 1944.
127. Krehl W. A., Elvehjem C. A. and Strong F. M., *J. Biol. Chem.*, 156, 13, 1944.

ГЛАВА VII

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ КОМПЛЕКСА В Витамин Н*

(Синонимы: биотин, биос II, витамин В₇, фактор W, фактор против токсичности белка яйца)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИНА Н

В 1871 году П а с т е р (4) пришел к выводу, что дрожжи могут нормально расти на искусственной питательной среде, составленной из золы, полученной путем сжигания дрожжей, аммонийных солей и сахара, пригодного для брожения. Прививка на такую среду дрожжей в объеме, равном «булавочной головке», как писал Пастер, дает развитие нормальной культуры. Этот эксперимент Пастера был повторен Л и б и х о м (5). Либих не мог добиться роста дрожжей на питательной среде, предложенной Пастером, однако развитие культуры дрожжей протекало нормально, если в питательную среду добавлялся мясной экстракт. Дискуссия между Пастером и Либихом не дала определенного результата и только через тридцать лет В и л ь д ь е (6) экспериментально показал, что Пастер и Либих были оба правы в своих диаметрально противоположных утверждениях.

В и л ь д ь е обнаружил, что дрожжи могут развиваться на питательной среде Пастера, только при условии посева достаточного количества живого материала, во всяком случае не менее «булавочной головки». Либих же, повидимому, брал прививку значительно меньшего объема. Для обеспечения развития культуры дрожжей в искусственную питательную среду вместе с прививкой должно быть внесено какое-то органическое вещество (фактор роста), необходимое для жизнедеятельности дрожжевых клеток. Если дрожжей для посева берется слишком мало, культура не может развиваться из-за недостатка фактора роста. Этот фактор роста дрожжей В и л ь д ь е предложил называть «биосом».

* Буква Н была использована Б у х е р о м (1) для обозначения одного из компонентов комплекса витаминов В₂, повидимому, идентичного витамину В₆ — М а к к е й, Б и н г и Д и л л е й (2) буквой Н обозначали фактор роста форели. Оба эти вещества отличаются во всех отношениях от витамина Н — биотина, предохраняющего организм животных от заболевания, вызываемого избытком в диете белка яйца (3).

Однако в
среды только
показала в 1
путем биосинте
Исследования
ду, что биосин
ставляет
друга по Р
содержащие
или алкоголь
активные ф
«биос I», ф
ние «биос II»
В 1928 г.
тифицирован
В тридцат
изучению и
путем адсорб
ложил назыв
ции же, не а
чение «биос
Изоляция
и сом в
вали 250 кг
сталлическо
148 ° С.
По данн
очищенных
ствия на ро
(биос II) он
Независ
изучался ф
симбионта
вер и Б
буют для о
ство, прису
ных дрожжа
ство облада
теплоустойч
на процесс д
ство «коэнз
с т р о м (10
Rhizobium
эфира бис
же биол
сон (17)
и биотина
не что ин
10 Б. А

Однако биос оказался необходимым компонентом питательной среды только для культурных рас дрожжей, дикие же дрожжи, как показала в 1929 г. К о п п и н г (7), сами обеспечивают себя биосом путем биосинтеза.

Исследование природы биоса прежде всего привело к выводу, что биос не является каким-то одним веществом, а представляет собою комплекс факторов, отличающихся друг от друга по ряду физико-химических признаков (8,9). Экстракты, содержащие биос, при обработке основным уксуснокислым свинцом или алкогольным раствором барита, разделялись на две биологически активные фракции. Фракция, выпадавшая в осадке, была названа «биос I», фракция же, остававшаяся в растворе, получила название «биос II».

В 1928 г. «биос I» был выделен И с т к о т т (10) из чая и идентифицирован с *i*-инозитом.

В тридцатых же годах (11, 12) «биос II» подвергся тщательному изучению и был разделен на две фракции: «биос IIa» и «биос IIb», путем адсорбции последнего на животный уголь. К ö г л ь (13) предложил называть «биос IIb» просто «биосом II» или биотином. Фракции же, не адсорбирующейся на животный уголь, он присвоил обозначение «биос III».

Изоляция биотина впервые была произведена К ö г л е м и Т ö н н и с о м в 1935—1936 г. (13, 14). Для этой цели авторы использовали 250 кг желтка яиц и выделили очень небольшое количество кристаллического вещества: всего 1,1 мг биотина с точкой плавления 148 ° С.

По данным К ö г л я биосы I и III, взятые в эксперимент в виде неочищенных фракций, не оказывают заметного стимулирующего действия на рост дрожжей. Только в комбинации с чистым биотином (биос II) они усиливают действие последнего.

Независимо от исследований биоса, проводимых на дрожжах, изучался фактор роста фиксирующей азот бактерии — *Rhizobium*, симбионта корней бобовых растений. В 1933 г. Э л л и с о н, Х у в е р и Б ö р к (15) нашли, что ряд видов бактерии *Rhizobium* требуют для осуществления своего роста какое-то органическое вещество, присутствующее в культурах *Azotobacter*, и гидролизированных дрожжах и во многих других естественных источниках. Это вещество обладало низким молекулярным весом, отличалось большой теплоустойчивостью и оказывало сильное стимулирующее действие на процесс дыхания бактерий. Авторы предложили называть это вещество «коэнзим R». В 1939 г. Н и л ь с о н, Б ж э л в е и Б ö р с т р ö м (16) провели сравнительное исследование действия на рост *Rhizobium* «коэнзима R» и кристаллического препарата метилового эфира биотина и установили, что оба вещества обладают одними и теми же биологическими свойствами. В том же году В е с т и В и л ь с о н (17) также на основании сравнительного изучения «коэнзима R» и биотина вынуждены были прийти к выводу, что «коэнзим R» есть не что иное как биотин.

Таким образом было доказано, что биотин является жизненно необходимым для разных видов микроорганизмов, но было совершенно неизвестно, нуждается ли в нем организм животных.

Еще в 1916 г. Бэтман (18) и вслед за ним ряд других авторов (19, 22) установили, что белок куриного яйца, будучи введен в избытке в рацион как единственный или доминирующий источник протеинов, оказывает токсическое действие на организм. Было установлено, что крысы, воспитываемые на хорошо сбалансированном рационе, содержащем в большой пропорции белок яйца, поражаются кожным заболеванием, сопровождающимся прогрессирующим истощением, ведущим к гибели. Было найдено, что диета, богатая свежими или слегка сваренными цельными яйцами, натуральным или высушенным яичным белком, оказывает вредное действие на организм. Эти вредные свойства яичного белка устраняются термической или химической обработкой (22).

Бос (23) установила, что искусственный рацион, составленный из сухого яичного белка — 100 г, крахмала — 250 г, солевой смеси — 25 г, хлопкового масла — 75 г, лимонного сока — 25 см³, дрожжевого препарата — 25 г и дистиллированной воды 300 см³ — обеспечивает нормальный рост и сохранение нормального физиологического состояния у молодых крыс в продолжение 2—3 недель. После этого срока времени у животных появляются покрасневшие, шелушащиеся участки кожи в углах рта, мех становится косматым и торчащим, волосы начинают выпадать. На брюшке мех выпадает отдельными участками, в связи с чем шкурка приобретает ребристый вид. Покраснение и шелушение кожи прогрессирует, захватывает участки в разных частях тела и приобретает тип экзематозного дерматита. Во многих случаях наблюдается эдема лапок. Вес тела сохраняется на прежней высоте в течение 1—2 недель и начинает падать с наступлением второй стадии заболевания, которая характеризуется усложнением симптомокомплекса нервными явлениями. Появляются спазмы задних ног, спина выгибается сводом, и крысы приобретают кенгурообразный внешний вид. Катастрофическое падение веса тела предшествует смерти, которой обычно заканчивается это заболевание. Вскрытие показывает полное отсутствие жира и патологическую инфильтрацию и васкуляризацию кожи.

Автор установил, что этот сложный синдром не проявляется у крыс, если заменить в искусственной диете пшеничный крахмал на картофельный. В картофельном крахмале содержится какой-то фактор, предохраняющий крыс от развития токсикоза, вызываемого избытком яичного белка. Автор установил наличие этого вещества в сыром картофеле, дрожжах, молоке и печени и предложил назвать его «предохраняющим фактором X». Бос предположила, что токсическое действие яйца связано с каким-то неизвестным протеином и отметила, что предохраняющее от токсина вещество распределено в тех пищевых продуктах, которые богаты витаминами комплекса В.

Данные Бос были подтверждены Финдлей и Штерн в 1929 г. (24), которые впервые обратили внимание на большое сход-

ство между симптомами, наблюдающимися у крыс на диете, богатой белком яйца, с детским заболеванием, носящим название болезни Свифта или «розовой болезни». Авторы установили, что если самку крысы, кормящую молоком крысят, поместить на диету, богатую белком яйца, то характерные симптомы заболевания проявляются у ее потомства при условии, если оно не поглощает других естественных продуктов, кроме материнского молока. Это наблюдение дало основание авторам прийти к выводу, что заболевание молодых крыс, питающихся молоком матери, получающей пищу, богатую белком яйца, следует рассматривать как авитаминоз, возникающий на почве отсутствия в молоке неизвестного витамина.

Было доказано, что специфические патологические явления развивающиеся на пище, богатой яичным белком, могут быть вызваны не только у крыс, но и у других видов животных: у цыплят (25), морских свинок, кроликов, обезьян (26) и у собак (31).

Кожные явления, поражающие подопытных животных, характеризовались разными авторами различно. Они были описаны как пеллагроподобные (21, 23, 27) или как особый тип акродинии или дерматита (19, 20). По данным же Г и о р г и (3), периферический дерматоз в этом заболевании не является преобладающим, как это наблюдается при пеллагре или акродинии. Изменения кожи локализируются вокруг рта, на шее и боках, подмышками и в пахах. Уши, как правило, не поражаются дерматозом. Автор классифицирует патологические явления в коже, как себоррею десквамационного типа, сходную с той, которая наблюдается у детей (3, 28, 29).

Г и о р г и в 1931 г. (30) в экспериментах на крысах обнаружил ряд естественных источников, содержащих вещество, предохраняющее животных от заболевания, вызываемого избытком белка яйца. Автор предложил называть вещество, предохраняющее от токсикоза, вызываемого белком яйца, витамином Н. Буква Н была предложена им как первая буква немецкого слова Haut — кожа, с целью отметить характерные свойства этого витамина, заключающиеся в предохранении кожи от специфического поражения.

В серии работ, проведенных до 1939 г., посвященных изучению витамина Н и методам его выделения, Г и о р г и использовал в экспериментах более 7000 крыс. Он показал, что наиболее богатыми источниками витамина Н являются печень, почки, дрожжи и в меньшей степени молоко коровы. В мышцах быка, мозге, селезенке, тимусе и сердце, так же как в рисовых отрубях или плодах банана, ему не удалось обнаружить заметных запасов этого вещества (3). Простая экстракция витамина Н из дрожжей горячей водой, алкоголем (от 50 до 90°), метанолом, ацетоном, хлороформом, эфиром и уксусной кислотой не давала положительного результата. Только путем автолиза дрожжей при 37° С в присутствии консерванта, удавалось получить водные растворы витамина Н. Было показано, что это вещество не разрушается от кипячения раствора, не осаждается уксуснокислым свинцом из дрожжевого автолизата как в кислой, так и в нейтральной среде. Из печени витамин Н переходил в раствор только после сильного

гидролиза. Этот факт, наряду с выходом витамина из дрожжей только в результате автолиза, свидетельствовал, что вещество это в клетках находится в связанном состоянии. Освобожденный в результате гидролиза витамин Н при диализе проходил через перепонку, что указывало на его сравнительно небольшую молекулу (3, 31—34). Автору удалось в 1939 г. получить препарат витамина Н, крысиная дневная доза которого содержалась в навеске от 30 до 40 гамм (35). Совместно с Б ö р ч, Г и о р г и (33) установил, что витамин Н имеет изоэлектрическую точку между рН 3,0 и рН 3,5, что он представляет собою амфолит, обладающий кислыми свойствами.

В процессе изучения как физико-химических свойств получаемых препаратов витамина Н, так и распространения его в естественных источниках, в 1940 г. возникла мысль (36), что витамин Н есть не что иное как биотин. Экспериментальная проверка этого предположения показала, что наиболее очищенные препараты витамина Н полностью заменяют «коэнзим R» при испытании на культурах *Rhizobium trifolii* или биотин при испытании на дрожжах. С другой стороны, «коэнзим R» или биотин мог полностью заменить витамин Н при испытании на животных. Кристаллический препарат метилового эфира биотина, полученный К ö г л е м, был применен Г и о р г и (34) в эксперименте на крысах. Оказалось, что выдача 1 гаммы кристаллов в день на крысу была достаточной, чтобы предотвратить развитие симптомов авитаминоза Н на синтетической диете, содержащей белок куриного яйца. Было высчитано, что в 1 мг метилового эфира биотина содержится 10 000 крысиных единиц витамина Н.

Г и о р г и, Д ю В и н ь о и сотрудники (37, 38) выделили из печени кристаллический препарат эфира витамина Н, в 1 мг которого содержалось 27 000 единиц, как это было установлено при испытании на дрожжевых культурах. Анализ этого препарата позволил приписать ему эмпирическую формулу $C_{11}H_{18}O_3N_2S$. Свободный витамин Н был получен путем омыления этого эфира щелочью на холоду (39, 40). Он представлял собою длинные, тонкие иглы кристаллов с точкой плавления от 230 до 232° С (с разрушением). Эмпирическая формула его была определена как $C_{10}H_{16}O_3N_2S$. На основе изучения продуктов распада витамина Н Д ю В и н ь о и сотрудники (41, 42) в 1942 г. пришли к выводу, что структура этого витамина соответствует 2-кето-3, 4-имидазолидо-2-тетрагидро-тиофен-*n*-валерьяновой кислоте.

В 1943 г. Г а р р и с, В о л ь ф, М о з и н г о и Ф о л ь к е р с подтвердили эту формулу путем осуществления тотального синтеза биотина (43).

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНА Н

Биотин имеет структуру 2-кето-3, 4-имидазолидо-2-тетрагидро-тиофен-*n*-валерьяновой кислоты (I) (41—43).

Вещество это хорошо растворимо в воде и алкоголе. Тонкие иглообразные кристаллы биотина имеют точку плавления при 230—232° С

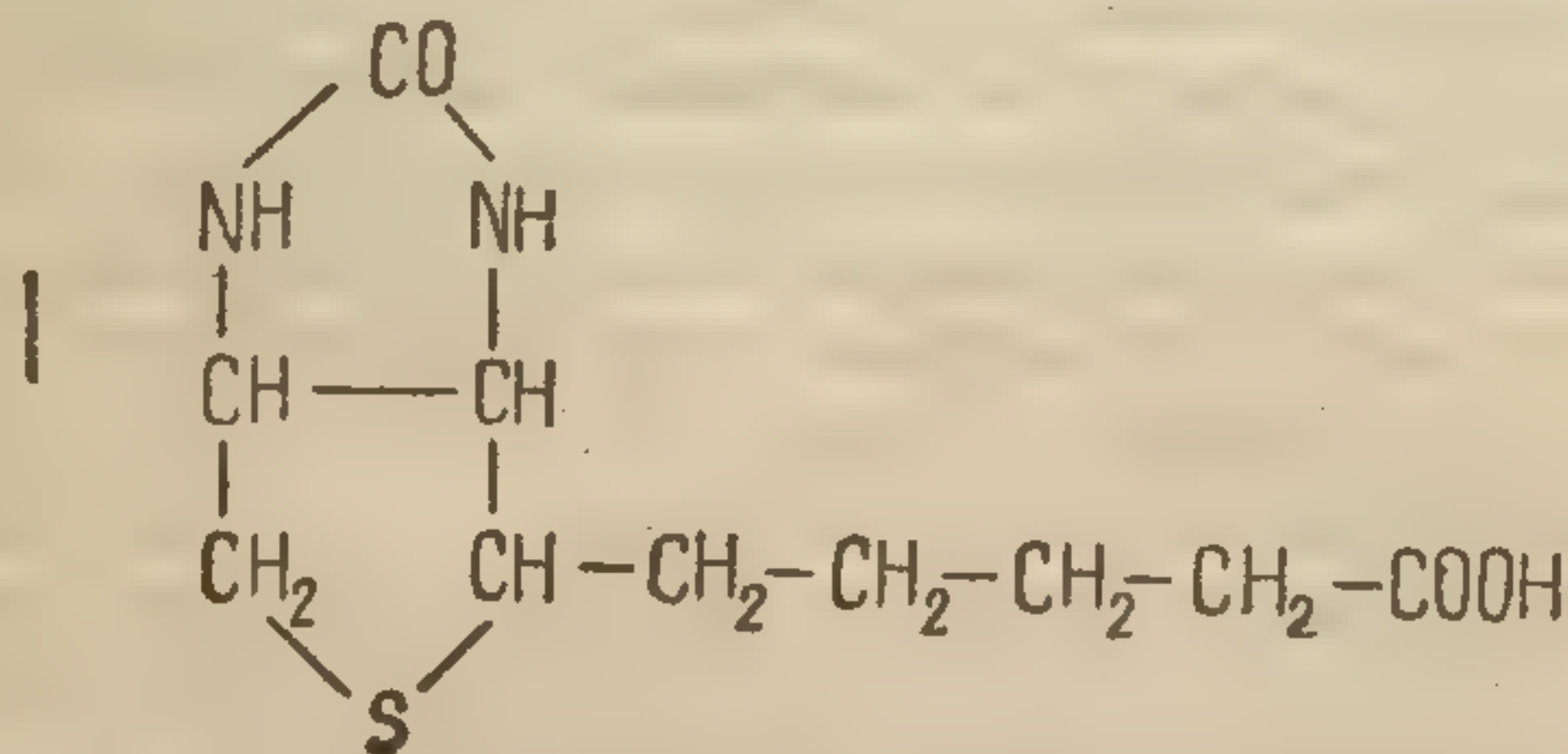
(40, 44). Изо
рН 3,5 (33).
при температ

(45). Продол
на активнос
ной потере

рующего
разрушен
никакого
1943 г. (4

Какие
растений,

(40, 44). Изoeлектрическая точка биотина находится между pH 3 и pH 3,5 (33). Витамин Н теплоустойчив. Нормальный раствор КОН при температуре 120° в течение 17 часов разрушает 40—60% витамина



(45). Продолжительная аэрация или пропускание кислорода не влияет на активность биотина. Обработка HNO_3 , HCl или H_2O_2 ведет к полной потере активности. Серная же кислота не оказывает инактиви-

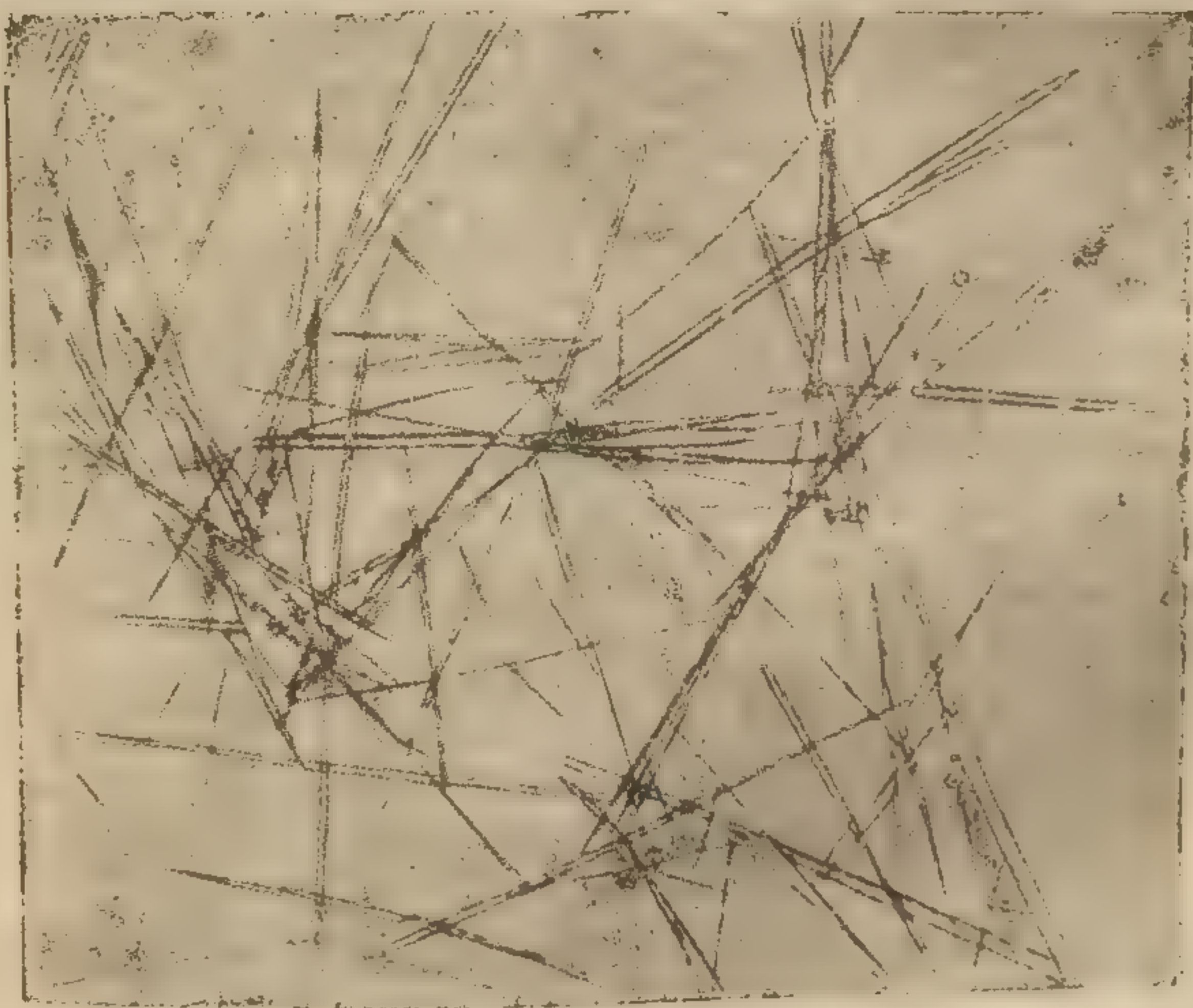


Рис. 17. Кристаллы биотина (витамин Н).
(Из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946)

рующего действия. КОН, NaOH в высокой концентрации ведут к разрушению витамина Н. Ультрафиолетовые лучи не оказывают никакого действия (40, 45). Синтез витамина Н осуществлен в 1943 г. (43).

3. БИОСИНТЕЗ ВИТАМИНА Н

Какие условия обеспечивают биосинтез витамина Н у высших растений, еще неизвестно. Некоторые данные получены в отношении

биосинтеза биотина микроорганизмами. М ю л л е р (46) показал, что рост культуры *Corynebacterium diphtheriae* не может нормально совершаться на синтетической среде, составленной из минеральных солей, цистина и d-молочной кислоты. Добавление к этой среде экстракта из ткани печени обеспечивает нормальное развитие культуры. Известно, что никотиновая кислота и бета-аланин необходимы для роста этих бактерий, однако добавление к среде упомянутых веществ не обеспечивает оптимальных условий для развития культуры. Нужно еще третье вещество, которое было выделено автором из мочи коровы и идентифицировано с пимелиновой кислотой. Синтетическая пимелиновая кислота оказывала такое же стимулирующее действие на рост бактерий, как и кислота, выделенная из мочи. Максимальный эффект получался при концентрации кислоты, равной 0,5 гаммы на 10 см³ питательной среды. Специфичность действия пимелиновой кислоты была доказана тем, что другие органические кислоты, как-то: щавелевая, малоновая, янтарная, глютаровая, адипиновая, суберовая и азелаиновая, не могли заменить пимелиновой кислоты. Д ю В и н ь о с сотрудниками (47) установил, что *Corynebacterium diphtheriae* утилизирует пимелиновую кислоту для осуществляемого биосинтеза биотина, который содержит в своей структуре цепь — $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (41, 42).

Авторы показали, что грибок *Aspergillus niger*, который может нормально развиваться на среде, очищенной от биотина, вследствие осуществляемого биосинтеза этого вещества, образует повышенное количество витамина Н в случае включения в питательную среду пимелиновой кислоты. Так, добавление пимелиновой кислоты в количестве 1 мг на 12 см³ питательной среды обеспечивало повышение продукции биотина в 16—32 раза по сравнению с контролем.

Использование пимелиновой кислоты в биосинтезе витамина Н было также установлено и другими авторами (48).

4. СТАНДАРТЫ ВИТАМИНА Н

Международный стандарт для витамина Н не установлен. Его активность измеряется в крысиных и дрожжевых сахаромидетных единицах.

Сахаромидетная единица была установлена Кёглем и Тённисом (13, 14). Она равна тому количеству вещества, которое в течение 5 часов, при действии на 240 гамм дрожжей, в определенных условиях опыта обеспечивает прирост в 100%. В грамме биотина содержится 25 миллиардов таких единиц. Крысиная единица витамина Н была предложена Г и о р г и (3). Она соответствует минимальной дневной дозе, которая в течение четырех недель полностью исцеляет крысу от заболевания, вызванного избытком белка яйца в диете. В одном грамме кристаллов метилового эфира витамина Н содержится 27 миллионов крысиных единиц (37).

Основным
дрожжи и в м
содержит в д
значительно
В одном л
(49). Это кол
ном порошок
Мышцы, м
мина Н (3),
тельном кол
количество
к наступлен
около 0,7 г с
лой курицы
стает до 156

Биотин я
(52).

Действие
ков бобовых
ствии тиамин

Максима
1 : 2 000 00
уже оказы
В отличи
по отноше
Многие
синтез вит
Для но
наличие б
ном.

5. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА Н

Основными источниками витамина Н являются печень, почки дрожжи и в меньшей степени коровье молоко (3); причем зимнее молоко содержит в два раза меньше витамина Н, чем летнее. Женское молоко значительно беднее биотином, чем коровье молоко.

В одном литре коровьего молока содержится в среднем 47 μ г биотина (49). Это количество сохраняется в сгущенном молоке и в сухом молочном порошке.

Мышцы, мозг, селезенка, тимус и сердце быка почти лишены витамина Н (3), так же как и отруби риса. Биотин был найден в значительном количестве в овощах (50) и в желтке яиц. В яичнике курицы количество биотина постепенно возрастает и достигает максимума к наступлению половой зрелости. У цыплят в фолликулах с весом около 0,7 г содержится 439 сахаромидетных единиц биотина. У взрослой курицы в фолликулах с весом 18,1 г содержание биотина возрастает до 1562 единиц (51).

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА Н

Биотин является стимулятором и гормоном роста высших растений (52).

Действие биотина на рост культур бактерий, симбионта корешков бобовых растений *Rhizobium* неизмеримо повышается в присутствии тиамин (16), как видно из следующих данных:

Зависимость действия биотина от присутствия тиамин на рост *Rhizobium*

[по Нильсону и сотр., 1939] (16)

Число бактерий к концу 21 дня (в миллионах на 1 см³)

Контроль (питательная среда, очищенная от витаминов)	5
Та же питательная среда + 0,07 γ тиамин на 1 см ³	60
Та же питательная среда + 0,0005 γ биотин на 1 см ³	7
Та же питательная среда + 0,0005 гамма биотин + 0,07 γ тиамин на 1 см ³	1500

Максимальная активность биотина была установлена в концентрации 1 : 2 000 000 000, но и более низкая концентрация (1 : 100 000 000 000) уже оказывает заметное действие на рост бактерий.

В отличие от *Rhizobium*, *Azotobacter* синтезирует биотин и является по отношению к этому веществу аутотрофом (15).

Многие микроорганизмы, подобно *Azotobacter*, осуществляют биосинтез витамина Н (58).

Для нормального роста *Staphylococcus aureus* (53) необходимо наличие биотина в питательной среде совместно с тиамин и ниацином.

Необходимость присутствия биотина в питательной среде доказана не только для *Rhizobium* (16, 17), *Staphylococcus* (53, 54, 55) и дрожжей (13, 14), но и для некоторых других видов организмов (например, *Clostridium*) (56, 57).

В экспериментах с изолированными от семян гороха зародышами было показано, что 2000 сахаромидетных единиц биотина обеспечивают повышение прироста сухого вещества на 63% по сравнению с контрольным растением, не получающим биотина. Однако сравнительно более эффектный результат был получен, когда на каждые



Рис. 18. Обезьяна, страдающая хроническим авитаминозом Н (см. рис. 19).



Рис. 19. Та же обезьяна через три месяца лечения метиловым эфиром биотина (по 20 микрограмм в день). (По Walsman, McCall и Elvehjem, J. Nutrition 29, 1, 1945).

10 см³ питательной среды добавлялось по 0,2 гаммы биотина вместе с 2,0 гаммами тиамин. Причем действие биотина проявляется главным образом на стебле, а тиамин на корневой системе (59).

Однако все же один биотин без тиамин в концентрации 5000 сахаромидетных единиц вдвое повышает образование корневой системы у этиолированного гороха (60) на синтетической среде. Некоторые виды высших растений, повидимому, выделяют биотин в почву через корневую систему (61).

Недостаток в пище витамина Н, осложненный избытком яичного белка, у позвоночных животных, птиц (25, 65—68), крыс, морских

свинок, кроликов (26), собак (3), обезьян (26), а также у человека (62) вызывает специфические патологические явления.

Общим признаком авитаминоза Н для всех перечисленных видов является дерматит, который может быть охарактеризован как себорея десквамационного типа, сопровождающаяся у млекопитающих животных выпадением волос (3). Темнокоричневая пигментация на коже спины наблюдается у большого числа подопытных животных на синтетической диете, очищенной от витамина Н (28). Такая же пиг-



Рис. 20. Собака, пораженная параличом вследствие недостатка биотина (А). Та же собака через 17 часов после выдачи водного экстракта из дрожжей (В). Та же собака через 8 мес. питания диетой, содержащей экстракт из дрожжей (С).

(по Smith, Am. J. Physiol. 144, 175, 1945).

ментация появляется у детей при так называемом себоррейном дерматите (29).

У взрослых людей экспериментально вызванный авитаминоз Н характеризуется появлением бледнопепельной окраски кожи и слизистых оболочек. Кожа становилась сухой и покрывалась тонкими отрубеватыми чешуйками. При полном отсутствии аппетита у больных наблюдалась слабость мышц, вялость и сонливость. Все эти симптомы быстро снимались парентеральным введением витамина Н (62).

Витамин Н применялся с известным успехом с целью лечения некоторых кожных болезней (63) (например, *аспе vulgaris*), а также для устранения облысения головы, вызванного себорреей. У подопыт-

ных животных, в частности у крыс, длительный недостаток витамина Н (в течение 6—8 недель) ведет к параличу задних ног (23, 24, 28, 64).

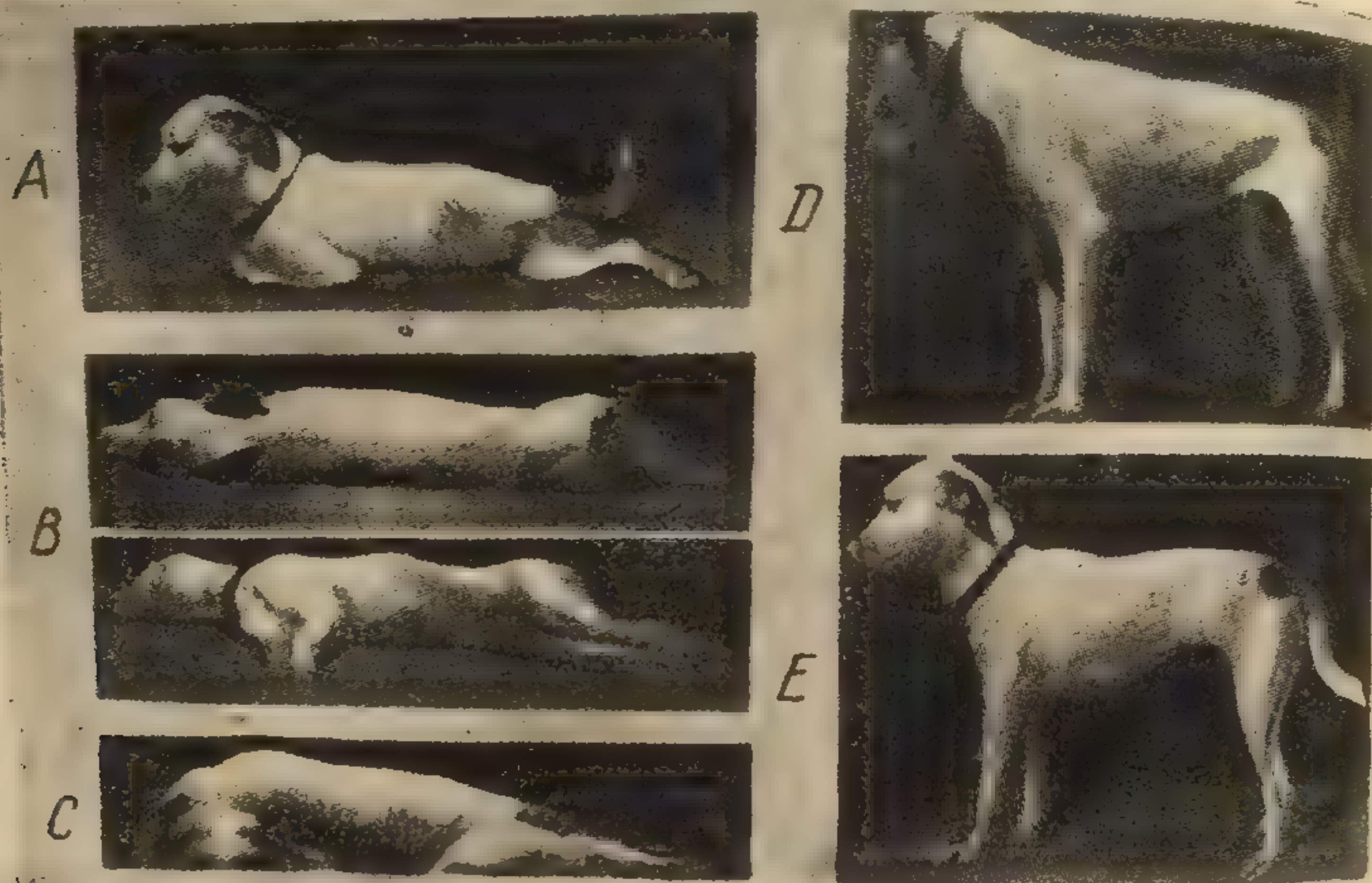


Рис. 21. Прогрессивный паралич у собаки на почве недостатка биотина (А, В, С). Полное выздоровление после выдачи 1 мг биотина (по 200 μ г в течение 5 дней) (D, E).

(По Smith, Am. J. Physiol. 144, 175, 1945).



Рис. 22. Авитаминоз Н у крысы (вес тела 138 г) (А). Та же крыса через 26 дней, излеченная биотином (по 1 μ г биотина в течение первых 10 дней, вес тела 190 г) (В)

(По Nielsen a. Elvehjem. J. Biol. Chem. 144, 405, 1942).

Мышцы пораженных параличом ног содержат большое количество креатина. Параличи излечиваются выдачей животным кристаллического биотина (64).

Какова фи
людения Б о
миноза Н-жи
было предполо
тельно, скарм
стимуляцию
введением про
С другой
ферментативн
мина (70). По
биотина пока
являются ко
связанных с

7. СПЕЦИ

При изуч
ван оптичес
(77), что это
(Saccharomy
Стимуляция
ращается д
bacillus cas
микроорган
(79, 80).

Попытка
тином не у
вычайно ни
следование
d, 1-дестиро
ной активн

И к и н
сырых яи
ственно за
комбинаци
гическую
этому вещ
сталлов,
В у л
в очень
начением
вышающе
Антиб
точкой п
сернокис

Какова физиологическая роль витамина Н, еще неизвестно. Наблюдения Б о а с (23) свидетельствовали, что погибающие от авитаминоза Н животные полностью лишены запаса жира. В связи с этим было предположено, что витамин Н связан с обменом жиров. Действительно, скармливание препарата витамина Н вызвало у крыс в печени стимуляцию синтеза жира и холестерина. Это явление устранялось введением продуктов внутренней секреции поджелудочной железы (69).

С другой стороны, было установлено, что биотин стимулирует ферментативное дыхание дрожжей на среде, очищенной от этого витамина (70). Попытка изучить дыхание животных клеток в отсутствие биотина показала, что биотин, как и пантотеновая кислота, повидимому, являются компонентами одной или нескольких ферментных систем, связанных с метаболизмом пировиноградной кислоты (71).

7. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА Н

При изучении продуктов распада биотина был найден и изолирован оптически активный дестиобиотин (76, 77). Было установлено (77), что это вещество подобно биотину стимулирует рост дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*), но задерживает рост *Lactobacillus casei*. Стимуляция роста дрожжей обусловлена тем, что дестиобиотин превращается дрожжами в биотин (78). То же явление, ■ отличие от *Lactobacillus casei*, наблюдается в культурах некоторых других видов микроорганизмов, способных превращать дестиобиотин в биотин (79, 80).

Попытка заменить в экспериментах на крысах биотин дестиобиотином не увенчалась успехом, так как последний обнаружил чрезвычайно низкую витаминную активность (81). Более тщательное исследование показало, что биологическая активность синтетического d, l-дестиобиотина составляет всего лишь 0,001 до 0,01% витаминной активности витамина Н (биотина) при испытании на крысах (82).

8. ИНГИБИТОРЫ ВИТАМИНА Н

И к и н, С н э л л и В и л л и а м с (72,73) добыли из белка сырых яиц высокоактивный концентрат вещества, которое ответственно за ускорение проявления авитаминоза Н у животных. При комбинации этого вещества с биотином последний теряет свою биологическую активность при испытании на дрожжах. Авторы присвоили этому веществу название «авидин». Авидин был выделен в виде кристаллов, имеющих форму ромбических пластинок (74).

В у л л е й и Л о н г с в о р с (75) также получили это вещество в очень концентрированном виде и назвали его антибиотином с обозначением АВ. Препарат обладал активностью, в 15 тысяч раз превышающей активность белка яиц.

Антибиотин оказался основным протеином с изоэлектрической точкой при рН 10. Он нерастворим в воде и насыщенном растворе сернокислого аммония, умеренно растворяется в слабых солевых

растворах и хорошо растворим в солевых растворах высокой концентрации.

Кроме авидина, являющегося универсальным ингибитором витамина Н, обнаружено другое вещество со специфической антагонистической активностью по отношению к биотину, но только на культурах *Lactobacillus casei*. Это продукт распада биотина — дестиобиотин. В отношении других видов микроорганизмов и крыс дестиобиотин обладает положительным действием и в больших дозах заменяет витамин Н (76—82).

9. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ВИТАМИНЕ Н

Бактерии, требующие для своей жизнедеятельности присутствия биотина в питательной среде, например, *Rhizobium*, осуществляют нормальный рост при концентрации биотина, равной 0,0005 гаммы на 1 см³ среды (16). Дрожжи в навеске, равной 240 гаммам, в течение 5 часов вдвое увеличивают число клеток от дозы биотина, равной 1/25 000 гаммы. Для обеспечения максимального роста стебля гороха при проращивании изолированного от семядолей зародыша гороха требуется около 0,2 гаммы биотина на 10 см³ питательной среды (59).

Крысиная единица, т. е. минимальная суточная доза для крысы, определена равной 1/27 гаммы (37), однако эта доза в экспериментальных работах часто повышалась приблизительно в 30—90 раз. Для цыплят потребное суточное количество биотина определено в пределах от 2,5 до 10 гамм (65—68), т. е. значительно больше, чем для крыс, что объясняется отсутствием синтеза биотина флорой кишечника у цыплят и осуществлением этого синтеза флорой кишечника у крыс. Для взрослого человека, повидимому, требуется от 150 до 250 крысиных единиц витамина Н в сутки. Однако при парентеральном введении доза может быть уменьшена приблизительно до 50 крысиных единиц (34).

ЛИТЕРАТУРА

1. Booher L. E., J. Biol. Chem., 119, 223, 1937.
2. McCay C. M., Bing F. C. and Dille W. E., Science, 67, 249, 1928.
3. Gyorgy P., J. Biol. Chem., 131, 733, 1939.
4. Pasteur L., C. r. Acad. Sci. (Paris), 73, 1419, 1871.
5. v. Liebig J., Ann. de Chim. et Physique, 23, 5, 1871.
6. Wildiers E., La Cellule, 18, 313, 1901.
7. Copping A. M., Biochem. J., 23, 1050, 1929.
8. Fulmer E. J., Duecker W. W. and Nelson V. E., J. Am. Chem. Soc., 46, 723, 1923.
9. Lucas G. H. W., J. Physic. Chem., 28, 1180, 1924.
10. Eastcott E. V., J. Physic. Chem., 32, 1094, 1928.
11. Miller W., Lash, J. Chem. Education., 7, 257, 1930.
12. Miller W., Lash, Trans. Roy. Soc. Canada, III, 26, 165, 1932.
13. Kögl F., Ber. Deut. Chem. Ges., 68, 16, 1935. Русск. перевод: Успехи биол. хим., XII, 161, 1936.

14. Kögl F. und Tonniss B., Z. Physiol. Chem., 242, 43, 1936.
15. Allison F. E., Hoover S. R. and Burk D., Science, 78, 217, 1933.
16. Nilsson R., Bjälfve G. und Burström D., Naturwissensch. 389, 1939.
17. West P. M. and Wilson P. W., Science, 89, 607, 1939.
18. Bateman W. G., J. Biol. Chem., 26, 263, 1916.
19. Friedberger E. und Seidenberg S., Deutsch. med. Wochschr., 1507, 1927.
20. Stenquist F., Deutsch. med. Woch., 54, 1920, 1928.
21. Parsons H. T. and Kelly E., Am. J. Physiol., 104, 150, 1933.
22. Parsons H. T. and Kelly E., J. Biol. Chem., 100, 645, 1933.
23. Boas M. A., Biochem. J., 21, 712, 1927.
24. Findlay G. M. and Stern R. O., Arch. Dis. Childhood, 4, 1, 1929.
25. Ringrose A. T., Norris L. C. and Heuser G. F., Poultry Sci., 10, 166, 1931.
26. Lease J. G., Parsons H. T. and Kelly E., Biochem. J., 31, 433, 1937.
27. Lease J. G., Z. Vitaminforsch., 5, 110, 1936.
28. Parsons H. T., J. Biol. Chem., 90, 351, 1931.
29. Moro E., Ekzema infantum und Dermatitis seborrhoides, Berlin, 4, 1932.
30. György P., Z. ärztl. Vorbild., 28, 377; 417, 1931.
31. György P., Sullivan M. and Karsner H. T., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 37, 313, 1937.
32. György P., J. Biol. Chem., 119, XLIII, 1937.
33. Birch T. W. and György P., J. Biol. Chem., 131, 761, 1939.
34. György P. and Rose C. S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 43, 73, 1940.
35. György P., J. Biol. Chem., 131, 745, 1939.
36. György P., Melville D. B., Burk D. and du Vigneaud V., Science, 91, 243, 1940.
37. György P., Rose C. S., Hofmann K., Melville D. B. and du Vigneaud V., Science, 92, 609, 1940.
38. Du Vigneaud V., Hofmann K. and Melville D. B., J. Biol. Chem., 140, 643, 1941.
39. Du Vigneaud V., Hofmann K., Melville D. B. and Rachel J. R., J. Biol. Chem., 140, 763, 1941.
40. Evans E. A., The biological action of the vitamins. A Symposium. The University of Chicago Press, 1944. Du Vigneaud V. Biotin. p. 144.
41. Du Vigneaud V., Hofmann K. and Melville D. B., J. Am. Chem. Soc., 64, 188, 1942.
42. Du Vigneaud V., Science, 96, 455, 1942.
43. Harris S. A., Wolf D. E., Mozingo R. and Folkers K., Science, 97, 447, 1943.
44. Melville D. B., Hofmann K., Hague E. and du Vigneaud V., J. Biol. Chem., 142, 615, 1942.
45. Brown G. B. and du Vigneaud V., J. Biol. Chem., 141, 85, 1941.
46. Mueller J. H., J. Bact., 34, 163, 1937.
47. Du Vigneaud V., Dittmer K., Hague E. and Long B., Science, 96, 186, 1942.
48. Eakin R. E. and Eakin Ester., Science, 96, 187, 1942.
49. Hodson A. Z., J. Nutrition, 29, 137, 1945.
50. Lunde G. and Kringstad H., J. Nutriron, 19, 321, 1940.
51. Kögl F. und van Hasselt W., Цит. по Schopfer W. H., Plants and Vitamins, p. 137, 1943.
52. First phytohormone conference. Chronica Botanica, 4, 48, 1938.
53. Kögl F. und Wagtendonk W. J. Цит. по Schopfer W. H., Plants and Vitamins, p. 141, 1943.
54. Porter J. R. and Pelczar M. J., Science, 91, 576, 1940.
55. Hottle G. A., Lampen J. O. and Pappenheimer A. M., J. Biol. Chem., 137, 459, 1941.

56. Peterson W. H., McDaniel L. E. and McCay E., J. Biol. Chem., 133, LXXV. 1940.
57. Snell E. E. and Williams R. J., J. Am. Chem. Soc., 61, 3594, 1939.
58. Landy M. and Dicken D. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 46, 449, 1941.
59. Kögl F. und Haagen Smit A. J., Z. physiol. Chem., 243, 209, 1936.
60. Went F. W. and Thimann K. V., Phytohormones, New York, The Macmillan Co, 1937.
61. West P. M., Nature, 144, 1050, 1939.
62. Sydenstricker V. P., Singal S. A., Biggs A. P., De Vaughn N. M. and Isbell H., Science, 95, 176, 1942.
63. Marshall W., J. Invest. Dermatol., 2, 205, 1939.
64. Nielsen E. and Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 144, 405, 1942.
65. Lepkovsky S., Jukes T. H. and Krause M. E., J. Biol. Chem., 115, 557, 1936.
66. MacKay E. M. and Barnes R. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 46, 353, 1941.
67. Oleson J. J., Elvehjem C. A. and Hart E. B., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 43, 161, 1940.
68. Pavcek P. L. and Baum H. M., Science, 93, 502, 1941.
69. McHenry E. W. and Gavin G., Proc. Am. Soc. Biol. Chem., LXXXVII, 1941.
70. Burk D., Winzler R. J. and Du Vigneaud V., J. Biol. Chem., 140, XXI, 1941.
71. Pilgrim F. J., Axelrod A. E. and Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 145, 237, 1942.
72. Eakin R. E., Snell E. E. and Williams R. J., J. Biol. Chem., 136, 801, 1940.
73. Eakin R. E., Snell E. E. and Williams R. J., J. Biol. Chem., 140, 535, 1941.
74. Evans E. M., The biological action of the vitamins, 1944. A Symposium. Williams R. J. Pantothenic acid and the microbiological approach to the study of vitamins, p. 120.
75. Woolley D. W. and Longworth L. C., J. Biol. Chem., 142, 285, 1942.
76. Du Vigneaud V., Melville D. B., Folkers K., Wolf D. E., Mozingo R., Keresztesy J. C. and Harris S. A., J. Biol. Chem., 146, 475, 1942.
77. Melville D. B., Dittmer K., Brown G. W. and du Vigneaud V., Science, 98, 497, 1943.
78. Dittmer K., Melville M. B. and du Vigneaud V., Science, 99, 203, 1944.
79. Lilly V. G. and Leonian L. H., Science, 99, 205, 1944.
80. Stokes J. L. and Gunness M., J. Biol. Chem., 157, 121, 1945.
81. Emerson G. A., J. Biol. Chem., 157, 127, 1945.
82. Rubin S. H., Dreker L. and Moyer E. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 58, 352, 1945.

ВОДО

(Синонимы:

1. ИСТОРИЯ

История
рией изучени
жей, открыто
В 1923
показали, чт
ставляет соб
различными
Эти данн
на активные
стьев чая с
свинцом фра
в фильтрате
Последний п
очередь разд
углем. На у
«биос IIa»
с витамином
Повидимому
ное вещество
для роста д
и животных
нением в ест
той (от греч
В 1938 г
высокоактив
кальциевая
Путем из
было устано
пантотеново

Г Л А В А VIII

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ КОМПЛЕКСА В

Пантотеновая кислота

(Синонимы: фактор против дерматита цыплят, фильтратный фактор, пантотен, витамин B_x)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

История открытия пантотеновой кислоты тесно связана с историей изучения «биоса», т. е. комплекса стимуляторов роста дрожжей, открытого в 1901 г. Вильдье (1).

В 1923 г. Фультмер, Дьюккер и Нельсон (2) показали, что «биос» не является монокристаллическим соединением, а представляет собою ряд биологически активных веществ, обладающих различными физико-химическими свойствами.

Эти данные были подтверждены успешным разделением биоса на активные фракции (3). Исткотт в 1928 г. (4) выделила из листьев чая осаждающуюся баритом или основным уксуснокислым свинцом фракцию биоса I, которая оказалась *i*-инозитом. Оставшийся в фильтрате биос II был подвергнут очистке и биологическому анализу. Последний показал, что эта вторая фракция биоса может быть в свою очередь разделена на две части при помощи обработки животным углем. На уголь адсорбируется «биос IIb» в растворе же остается «биос IIa» (5—7). «Биос IIb» был в дальнейшем идентифицирован с витамином H (биотин) (8), фракция же IIa содержала ряд веществ. Повидимому, к числу этих веществ относится термо- и щелочно-лабильное вещество, открытое в 1933 г. Вилльямсом (9), необходимое для роста дрожжей. Это вещество было обнаружено в растительных и животных тканях и в связи со своим универсальным распространением в естественных источниках было названо пантотеновой кислотой (от греческого «всюду или вездесущий».)

В 1938 г. Виллиамс с сотрудниками изолировал из печени высокоактивный препарат, из которого в 1939 г. (10) была получена кальциевая соль пантотеновой кислоты $(C_9H_{16}O_5N)_2Ca$.

Путем изучения продуктов распада пантотеновой кислоты в 1939 г. было установлено, что одним из компонентов в структуре молекулы пантотеновой кислоты является β -аланин (11), другая же половина

молекулы представлена алифатической диоксикислотой, которую не удалось изолировать в свободном состоянии. Позже было доказано, что этот второй компонент в кислой среде при нагревании образует лактон, который был выделен в кристаллической форме и идентифицирован как лактон α - γ -диокси- β , β -диметил-масляной кислоты (12, 13). Эти данные позволили сделать вывод, что пантотеновая кислота представляет собою α - γ -диокси- β , β -диметил- β' -аланид масляной кислоты (14). Этот вывод был подтвержден частичным и тотальным синтезом пантотеновой кислоты в 1940 г. (14, 15).

Независимо от вышеизложенной линии исследования, был подвергнут изучению так называемый «фильтратный фактор», обнаруженный в экстракте из ткани печени в 1935—1936 гг. Джуксом и Лепковским (16, 17), который был известен также под названием цыплячьего антидерматитного фактора (18, 19). Это термолабильное и щелочно-лабильное вещество являлось необходимым компонентом в диете цыплят. Естественные продукты после соответственной термической обработки теряли это вещество, в связи с чем цыплята, питавшиеся таким рационом, через некоторое время заболевали авитаминозом, характеризующимся дерматитом и поражением нервной системы. Дерматит, как правило, локализовался вокруг глаз, клюва и на пальцах.

Птицы излечивались лишь включением в диету вещества, не адсорбирующегося на фуллерову землю и остающегося в фильтрате печеночного экстракта. Активный препарат был также получен из дрожжей (20).

В 1938 г. Вуллей, Вайсман, Миккельзен и Эльвехем (19) получили высокоактивный препарат антидерматитного фактора цыплят. Последующее изучение показало, что концентрат чрезвычайно быстро разрушается щелочами. Из продуктов распада был выделен β -аланин (21). Кислотная же часть инактивированного щелочью концентрата была авторами вновь связана с β -аланином, полученным синтетическим путем. Этот препарат обладал такой же биологической активностью, как естественный антидерматитный фактор цыплят. Авторы обратили особое внимание на то, что этот фактор очень напоминает своими свойствами пантотеновую кислоту. То и другое вещество являлись оксикислотами, очень чувствительными к действию щелочей. Их ацетильные производные термоустойчивы и перегоняются приблизительно при одной и той же температуре и давлении. Растворимость свободных кислот и их металлических солей в различных растворителях одинакова. Сверх того, антидерматитный фактор цыплят при щелочном распаде дает β -аланин, который уже был найден среди продуктов распада пантотеновой кислоты (10).

Одновременно с упомянутым исследованием в том же журнале (J. Am. Chem. Soc. 61, 975, 977, 1939) была опубликована работа Джукса (22), в которой автор применил пантотенат кальция, добытый Виллиамсом (10), с целью профилактики развития дерматита на экспериментальной диете. Однодневные цыплята были помещены на естественный корм, которым они питались в продолже-

ние 8 дней. З
тый предвари
дерматитного
у цыплят на
все птицы бы
Цыплята
эксперимента
дополнительн
группе на ка
ция, третьей
добавлялось
богатого анти
представлен

Группа	Доза
1	без добав
2	1,5 мг пан
3	10 мг пан
4	3 см ³ экст

Как видно
честве 10 м
дерматита у
было доказа
вая кислота

2. ХИМИ

Пантотен
представляе
слоты с соо

Чистая
масла. Кал
кристаллы.
и отчасти в
пантотенов

ние 8 дней. Затем птицы стали получать тот же корм, но подвергну-
тый предварительной термической обработке, ведущей к разрушению
дерматитного фактора. На этой диете через 10 дней эксперимента
у цыплят начали появляться признаки дерматита. С этого момента
все птицы были разбиты на четыре группы, по пяти особей в каждой.

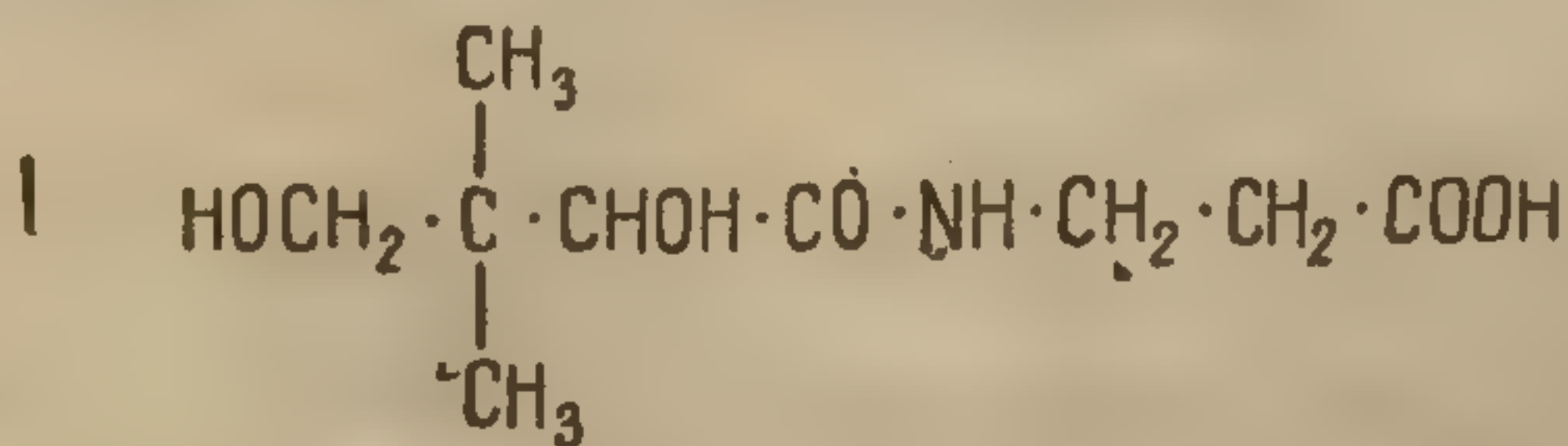
Цыплята всех этих групп продолжали питаться тем же самым
экспериментальным рационом. Первая группа не получала никаких
дополнительных продуктов, в отличие от остальных трех. Второй
группе на каждые 100 г корма добавлялось 1,5 мг пантотената каль-
ция, третьей группе — 10 мг пантотената кальция и четвертой группе
добавлялось на 100 г корма по 3 см³ экстракта из рисовых отрубей,
богатого антидерматитным фактором. Результат этого эксперимента
представлен в следующей таблице.

Группа	Добавление к 100 г перегретой диеты	Средний вес цыплят на		Число цыплят, проявивших симптомы дерматита на 25 день опыта
		18 день	25 день	
1	без добавления	76	83	5
2	1,5 мг пантотената кальция	75	85	4
3	10 мг пантотената кальция	77	112	0
4	3 см ³ экстракта из отрубей риса	75	110	0

Как видно из таблицы, добавление пантотената кальция в коли-
честве 10 мг на 100 г корма полностью предотвратило развитие
дерматита у подопытных цыплят. Таким образом, в 1939 г.
было доказано, что антидерматитный фактор цыплят и пантотено-
вая кислота являются одним и тем же веществом.

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Пантотеновая кислота имеет молекулярный вес, равный 219, и
представляет собою α-γ-диокси-β-β-диметил-β'-аланид масляной ки-
слоты с соответствующей формулой (I) (14, 15):



Чистая пантотеновая кислота имеет вид светложелтого вязкого
масла. Кальциевая соль пантотеновой кислоты образует мельчайшие
кристаллы. Витамин хорошо растворим в воде и уксусной кислоте
и отчасти в эфире и амиловом алкоголе (22). В хлороформе и бензине
пантотеновая кислота нерастворима (19).

Пантотенат кальция, так же как и сама кислота, обладает оптической активностью. Для кальциевой соли —

$$[\alpha]_D^{26} + 24,3^\circ (23), \text{ для пантотеновой кислоты —}$$

$$[\alpha]_D^{25} + 37,5^\circ$$

Было предложено несколько методов синтеза пантотеновой кислоты (14, 15, 24—26), в основе которых лежит конденсация лактона α -диокси- β , β -диметил-масляной кислоты с β -аланином.

3. БИОСИНТЕЗ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Относительно биосинтеза пантотеновой кислоты растениями и микроорганизмами известно чрезвычайно мало. В экспериментах с овсом было выяснено, что максимальная продукция пантотеновой кислоты наблюдается у молодого растения на более поздних стадиях развития по сравнению с синтезом большинства других водорастворимых витаминов (27). Это, повидимому, объясняется тем, что биосинтез пантотеновой кислоты зелеными растениями осуществляется только после того, как начинают совершаться процессы фотосинтеза (27, 28).

Микроорганизмы могут быть разбиты на три категории в отношении их потребности в притоке пантотеновой кислоты. К первой категории относятся те формы, которые самостоятельно осуществляют полный синтез пантотеновой кислоты и не нуждаются в связи с этим в притоке кислоты или отдельных частей ее молекулы из питательной среды. Примером такого микроорганизма может служить *Rhizobium meliloti* (28).

Вторую категорию образуют микроорганизмы, которые требуют для биосинтеза пантотеновой кислоты один из компонентов ее молекулы, большей частью β -аланин. Примером может служить *Corynebacterium diphtheriae*, для которой β -аланин является фактором роста, заменяющим пантотен (29). Этот организм синтезирует лактон диокси-диметил-масляной кислоты и конденсирует его с поступающим извне β -аланином.

Третью категорию образуют разнообразные виды микроорганизмов, которые требуют для своей жизнедеятельности присутствия готовой пантотеновой кислоты в питательной среде. К числу последних относятся стрептококки и пневмококки (30), молочнокислые бактерии (31—38) и пропионовокислые бактерии (39), некоторые виды которых используются в качестве тест-объектов при микробиологическом испытании пантотеновой кислоты, например: *Lactobacillus casei* (33—35); *Lactobacillus arabinosus* (36—38). Для той же цели используются дрожжи *Saccharomyces carlsbergensis* (40) или *Proteus morganii* (41).

4. СТАНДАРТЫ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Интернациональная единица пантотеновой кислоты не установлена. В и л л и а м с (42) предложил условную дрожжевую единицу, которая соответствует количеству пантотеновой кислоты, находящейся в сухом стандартном препарате, приготовленном из рисовых отрубей.

Микробиологическая единица, установленная на *Streptobacterium plantarum* (43), определяется как минимальное количество пантотеновой кислоты в 1 см³ питательной среды, обеспечивающее максимальный рост культуры этого микроорганизма в определенных стандартных условиях.

Цыплячья единица была предложена Д ж у к с о м (44). Она равна одной десятой части того минимального количества витамина, которое при ежедневной выдаче трехнедельным цыплятам, находящимся на очищенном от пантотеновой кислоты рационе, обеспечивает наибольший рост. Эта единица приблизительно равна 14 гаммам пантотеновой кислоты (45).

5. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Пантотеновая кислота широко распространена в растительных и животных тканях. Зеленые части растений и в особенности зерна злаков (например, отруби риса) являются хорошими источниками этого вещества (44). Среди животных тканей по содержанию пантотеновой кислоты печень стоит на первом месте. В ней обнаружено до 10 гамм витамина на 1 г ткани. На втором месте стоят сердце и почки (от 5 до 5,5 гаммы на 1 г ткани) и на третьем месте находятся тимус и семенники (около 4 гамм). Мышцы содержат наименьшее количество по сравнению с другими тканями — около 1 гаммы на 1 г. Промежуточное положение между мышцами и тимусом по содержанию пантотеновой кислоты занимают селезенка, легкие, мозг, яичники, поджелудочная и щитовидная железы (46).

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Универсальное распространение пантотеновой кислоты в клетках растительного и животного происхождения косвенным образом свидетельствует о существенной роли этого вещества в биохимических процессах, совершающихся в живой материи. Организмы, не обладающие способностью к биосинтезу пантотеновой кислоты, не могут нормально осуществлять свои жизненные функции, если это вещество не поступает в достаточном количестве из питательной среды или из поглощаемых пищевых продуктов. К числу таких организмов относятся молочнокислые (31—38) и пропионокислые (39) бактерии, стрептококки и пневмококки (30), дрожжи (40) и некоторые другие микроорганизмы (41, 47).

Высшие растения обеспечивают запас пантотеновой кислоты в семенах. Например, в оболочках зерна риса сосредоточено значительное

количество пантотеновой кислоты (44), которая, как это показано на изолированных зародышах гороха, необходима для роста развивающегося растения (48).

Среди животных, которые брались в эксперимент, такие виды, как цыплята, крысы, мыши, свиньи и собаки, оказались остро нуждающимися в постоянном притоке пантотеновой кислоты с пищей (46).

Цыплятам это вещество необходимо для обеспечения роста и для предотвращения проявления специфического кожного заболевания и поражения центральной нервной системы (16—19, 49). Параличи и нейропатологические явления имеют место у цыплят при недостатке пантотеновой кислоты. Было установлено, что у птиц подвергаются частичной дегенерации миелин и аксоны спинного мозга (49, 50).

У крыс недостаток пантотеновой кислоты в диете ведет к задержке роста и к заболеванию, характеризующемуся поражением коркового слоя надпочечника. Изменения в надпочечнике начинаются с исчезновения липоидных включений, сопровождаются геморрагией и заканчиваются некрозом и атрофией, ведущей к нарушению эндокринной функции (51, 52). В этих случаях инъекции экстракта из коркового слоя надпочечника спасают жизнь подопытным крысам (53).

Потребность собак в пантотеновой кислоте была описана рядом авторов (54—56). Во всех этих работах применялся хорошо очищенный от витаминов искусственный рацион с добавлением химически чистых препаратов тиамин, рибофлавин, никотиновой кислоты и пиридоксина. Животные выживали на этом рационе только при условии добавления к нему экстракта из печени, содержащего «фильтратный фактор», идентифицированный впоследствии с пантотеновой кислотой (57). Собаки также выживали на этом рационе, когда вместо экстракта из печени, вместе с другими перечисленными выше витаминами и холином, вводилась в организм чистая пантотеновая кислота (58). Выключение из рациона собак пантотеновой кислоты вело к гибели животных, которая являлась следствием заболевания, характеризующегося внезапной прострацией или комой, обычно сопровождающейся учащенным дыханием, сердцебиением, конвульсиями и гастроинтестинальными симптомами (58). При вскрытии погибших собак было найдено ожирение печени, геморрагическая дегенерация почек, гастрит и энтерит.

У собак, страдающих от недостатка пантотеновой кислоты, была обнаружена дегенерация коркового слоя надпочечника, и гибель животных предотвращалась так же, как это было описано для крыс (53), выдачей им экстракта из коркового слоя надпочечника (53).

Молодые животные значительно острее реагируют на недостаток в диете пантотеновой кислоты, чем взрослые. Щенки заболевают авитаминозом преимущественно через месяц после начала эксперимента (59), в то время как взрослые собаки в тех же условиях сохраняют свое здоровье в течение нескольких месяцев. Значительно большая потребность в пантотеновой кислоте молодых, быстро растущих живот-

ных, по сравнению
ках (58, 59), но
Опыты, пров
в диете всех изв
животных наблю
оставался в жи

Рис. 23
на диете
нием ам
пиридок
получал
пантоте
наковой
У крыс

покрова являла
щим о недостатк
конечностей, и
сухость кожи с
век представля
У свиней нед
нарушает норма
изменений в цен
реакции со сто

ных, по сравнению со взрослыми, была установлена не только на собаках (58, 59), но и в опытах на крысах (60).

Опыты, проведенные на мышах (61), показали, что при наличии в диете всех известных витаминов, кроме пантотеновой кислоты, среди животных наблюдается падеж, начиная с 67 дня опыта. До 205 дней оставался в живых 21% взятых под опыт мышей. Потеря шерстного



Рис. 23. Фотография с двух крыс, которые были воспитаны на диете, очищенной от комплекса витаминов В, с добавлением амида никотиновой кислоты, тиамина, рибофлавина и пиридоксина. Крыса, находящаяся на фотографии слева, получала, кроме того, ежедневно по 100 μ г синтетического пантотената кальция. Обе крысы в начале опыта были одинаковой величины ■ имели одинаковую окраску шерсти. У крысы (справа), не получавшей пантотената кальция, развилась ахромотрихия.

(Из Eddy a. Dalldorf, Avitaminoses, 1944).

покрова являлась наиболее постоянным признаком, свидетельствующим о недостатке пантотеновой кислоты в организме животных. Спазмы конечностей, изгибание спинного хребта, ненормальная походка, сухость кожи с отщеплением ороговевших чешуек, гиперемия и эдема век представляли симптомокомплекс этого авитаминоза у мышей. У свиней недостаток пантотеновой кислоты («фильтратного фактора») нарушает нормальный рост (62) и ведет к появлению патологических изменений в центральной нервной системе (63, 64) и патологической реакции со стороны кожи (46).

У разных видов животных с темноокрашенной шерстью при недостатке пантотеновой кислоты была установлена депигментация волос (поседение) (65—68).

Организм человека, подобно организму животных, повидимому, испытывает постоянную потребность в притоке пантотеновой кислоты с пищей. Описано несколько клинических случаев периферического неврита, возникшего на почве продолжительного ненормального питания, которые не могли быть излечены выдачей значительных доз чистых препаратов тиамин, рибофлавина, никотиновой кислоты и пиридоксина. Только последующее введение в организм больных с пищей пантотената, в дозах по 50 мг ежедневно, привело к исцелению (53). Нормальная кровь человека содержит в среднем от 0,15 до 0,35 гаммы пантотеновой кислоты на 1 см³ (70—73). Сильное понижение концентрации пантотеновой кислоты в крови было установлено у больных, страдающих пеллагрой, бери-бери и от недостатка рибофлавина (69).

Механизм биологического действия пантотеновой кислоты еще не изучен. Некоторые авторы склонны предполагать, что пантотеновая кислота в клетках растительного и животного организма генетически связана с дыхательными ферментами (74). Действительно, имеются данные, что пантотеновая кислота влияет на дыхание одноклеточных организмов и растительных тканей. Так, Прайт и Виллиамс (75) описали стимулирующее действие пантотеновой кислоты на дыхание дрожжевых клеток, а также на дыхание тканей яблока и картофеля. Дорфман, Берхман и Козер (76) нашли, что пантотеновая кислота повышает окисление пировиноградной кислоты у микроорганизма *Proteus morganii* в условиях опыта — воспитания культуры на среде, очищенной от пантотеновой кислоты.

Пилгрим, Аксельрод и Эльвехем (74) изучали роль пантотеновой кислоты в дыхании клеток животных тканей. Для этой цели была взята ткань печени от крыс, воспитанных на диете, очищенной от пантотеновой кислоты и биотина. Добавление указанных витаминов к ткани *in vitro* оказывало положительное влияние на процесс дыхания. Авторы пришли к выводу, что пантотеновая кислота, так же, как и биотин, повидимому, является компонентами одной или нескольких ферментных систем, связанных с метаболизмом пировиноградной кислоты.

Райт (77) установил, что выдача кроликам натошак глюкозы ведет к гипергликемии, с одновременным понижением содержания пантотеновой кислоты в крови, что, по мнению автора, указывает на связь пантотеновой кислоты с усвоением глюкозы.

В процессе изучения роста культур *Staphylococcus aureus* было установлено (78), что некоторые линии культур не могут нормально развиваться, если в питательной среде отсутствует триптофан. Рибофлавин, амид никотиновой кислоты, тиамин, фактор роста *Lactobacillus casei*, биотин и пиридоксин оказались неспособными поддерживать рост *St. aureus*, если триптофан не добавлялся к питательной среде. В то же

время пантотен
очищенной от
глюкозы. Без г
исключалось. З
теновая кисло
возможность
в присутствии
появляются пр
ружить их. не

7. СПЕЦИФИ

Специфичн
изучалась пре
soccus lactis,

В и л л я

тических лак

В отличие

α-окси-β, β-ди

ченные путем

рьяновой ки

лоты, или с

чрезвычайно

Окисипанто

активностью,

лоты (79). Эт

тем, что β-м

группу CH₂S

Ацетат, с

биологически

Системати

логов панто

и Р о б и н

или обеих β

потере витам

новая кисло

отсутствием

логической

Гомопант

кислоты, со

части моле

пантотенова

Замена

на α-аланин

логической

части моле

активности

время пантотеновая кислота поддерживала рост этих культур на среде, очищенной от триптофана, при условии обязательного присутствия глюкозы. Без глюкозы положительное действие пантотеновой кислоты исключалось. Этот факт послужил основанием к выводу, что пантотеновая кислота принимает участие в метаболизме, обеспечивая возможность синтеза триптофана стафилококками. Действительно, в присутствии пантотеновой кислоты в культурах стафилококков появляются продукты окисления триптофана. В контроле же обнаружить их не удалось.

7. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Специфичность биологического действия пантотеновой кислоты изучалась преимущественно на культурах микроорганизмов (*Streptococcus lactis*, *St. zymogenes* и на других видах) (22, 43, 79—83).

Вильямсом и сотрудниками (22) был получен ряд синтетических лактонов, которые конденсировались с β -аланином.

В отличие от пантотеновой кислоты, имеющей в своей структуре α -окси- β , β -диметил- γ -лактон масляной кислоты, соединения, полученные путем конденсации β -аланина с α -окси- γ - n -лактоном вальериановой кислоты, или с α -окси- β -метил- γ -лактоном масляной кислоты, или с α -окси- α -метил- γ -лактоном масляной кислоты, обладали чрезвычайно слабой биологической активностью.

Оксипантотеновая кислота оказалась обладающей биологической активностью, не превышающей 25% активности пантотеновой кислоты (79). Это соединение отличается от пантотеновой кислоты только тем, что β -метильная группа у β -углеродного атома замещена на группу CH_2OH (см. табл., вещество № 8).

Ацетат, бензоат и дифосфат пантотеновой кислоты оказались биологически не активными (80, 81).

Систематическое исследование биологической активности аналогов пантотеновой кислоты было предпринято Барнеттом и Робинзоном (84). Авторы показали, что отсутствие одной или обеих β -метильных групп приводит к полной или почти полной потере витаминной активности (№№ 5, 6 и 7 табл.). Диоксипантотеновая кислота (№ 13), отличающаяся от пантотеновой кислоты только отсутствием α -гидроксильной группы, почти полностью лишена биологической активности.

Гомопантотеновая кислота (№ 14), в отличие от пантотеновой кислоты, содержащая добавочную группу CH_2 в цепи лактонной части молекулы, обладает в 10 000 раз меньшей активностью, чем пантотеновая кислота.

Замена β -аланина в структуре молекулы пантотеновой кислоты на α -аланин или на другие аминокислоты ведет к полной потере биологической активности (№№ 9—12; 18—21). Изменения же в лактонной части молекулы, как правило, ведут к громадному снижению степени активности (№№ 13—17).

Сравнительные данные по биологической активности пантотеновой кислоты и ее аналогов
[по Барнетту и Робинзону, 1942] (84)

№ № пп.	Структура		Формула аналогов	Степень стимуляции роста культур микро- организмов. Биологи- ческая активность пан- тотеновой кислоты принята за 1
	аминокислоты	лактона		
1	β-аланин	α-окси-β β-диметил-γ-лак- тон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHON}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	1
2	"	α-окси-γ-валеролактон	$\text{CH}_2-\text{CHON}-\text{CHON}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	0
3	"	α-окси-δ-валеролактон	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHON}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	0
4	"	α-окси-α-метил-γ-лактон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	+ ?
5	"	α-окси-β-метил-γ-лактон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CHON}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	< 10 ⁻³
6	"	α-β-диокси-γ-лактон мас- ляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHON}-\text{CHON}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	0
7	"	α-окси-γ-лактон-масляной кислоты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CHON}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	0
8	"	α-окси-β-диметил-β-окси- метил-γ-лактон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CHON}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	1/5
9	α-аланин	α-окси-β β-диметил-γ-лак- тон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHON}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	0
10	β-амино-масляная кислота	α-окси-β β-диметил-γ-лак- тон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHON}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{COOH}$	0

Продолжение

Степень стимуляции
роста культур микро-
организмов. Биологи-
ческая активность пан-
тотеновой кислоты

Структура

Формула аналогов

9 α -аланин $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{COOH}$

10 β -амино-масляная кислота α -окси- β β -диметил- γ -лактон масляной к-ты $\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHONH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$

$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHONH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Продолжение

№№ пп.	Структура		Формула аналогов	Степень стимуляции роста культур микро- организмов. Биологи- ческая активность пан- тотеновой кислоты принята за 1
	аминокислоты	лактона		
11	Аспарагиновая к-та	α -окси- β β -диметил- γ -лактон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHONH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{COOH})-\text{COOH}$	0
12	Лизин	α -окси- β β -диметил- γ -лактон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHONH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-[(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2]-\text{COOH} (?)$	0
13	β -аланин	$\beta\beta$ -диметил- γ -лактон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$< 10^{-5}$
14	"	β -окси- $\gamma\gamma$ -диметил- δ валеролактон	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHONH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$< 10^{-4}$
15	"	Δ, α, β - $\gamma\gamma$ -диметил- δ -пентенолактон	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$< 10^{-5}$
16	"	γ -лактон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$< 10^{-5}$
17	"	γ -валеролактон	$\text{CH}_2-\text{CHONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$< 10^{-5}$
18	лизин	$\beta\beta$ -диметил- γ -лактон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHONH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}[(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2]\text{COOH} (?)$	0
19	лейцин	$\beta\beta$ -диметил- γ -лактон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHONH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{COOH}$	0
20	валин	$\beta\beta$ -диметил- γ -лактон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHONH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{COOH}$	0
21	таурин	$\beta\beta$ -диметил- γ -лактон масляной к-ты	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHONH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	0

8. ИНГИБИТОРЫ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

При испытании аналогов пантотеновой кислоты на культурах различных бактерий было установлено, что некоторые из них, не обладая витаминной активностью, проявляют в той или иной степени антагонистическое действие по отношению к пантотеновой кислоте. Так, аналоги, лишенные α -гидроксильной группы, угнетают рост некоторых бактериальных культур (84). Барнетт и Робинзон (85) нашли, что следующие аналоги пантотеновой кислоты являются ингибиторами:

Пантоилтаурин: $\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHON}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ является сильным ингибитором для роста культур *Streptococcus haemolyticus* и *Corynebacterium diphtheriae*. Пантотеновая кислота нейтрализует действие этого ингибитора.

Гомопантоилтаурин: $\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHON}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ является ингибитором *St. haemolyticus* более слабым, чем пантоилтаурин. Пантотеновая кислота нейтрализует действие этого ингибитора.

Пантоилтаурамид: $\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHON}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}_2$ обладает такими же свойствами, как гомопантоилтаурин.

Деоксипантотеновая кислота: $\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ обладает некоторым задерживающим действием на рост *B. coli*. Пантотеновая кислота не снимает действия этого ингибитора.

Бис-пог-деоксипантотеновая кислота: $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ является ингибитором *St. haemolyticus*, *C. diphtheriae*, *B. coli*, *Pr. vulgaris*, *St. aureus*. Задерживающее действие этого соединения на рост микроорганизмов не нейтрализуется пантотеновой кислотой, за исключением культур *Pr. vulgaris*.

Изо-пог-деоксипантотеновая кислота: $\text{CH}_3-\text{CHON}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ обладает несколько менее выраженной степенью действия, чем предыдущее вещество.

МакИлвэн (86) также установил, что пантоилтаурин и пантоилтаурамид являются ингибиторами пантотеновой кислоты при испытании на культуре *Streptococcus haemolyticus*. По данным этого автора, пантоилтаурин обладает антистрептококковым индексом, равным 500, т. е. для того, чтобы задержать рост стрептококков, необходима концентрация пантоилтаурина в 500 раз более высокая, чем концентрация находящейся в питательной среде пантотеновой кислоты. Антипневмококковый индекс этого вещества равен 1000. Те же индексы для пантоилтаурамида равны соответственно 100 и 10 000.

Пантоилтаурин *in vitro* только задерживает рост бактерий, но не убивает их (87—89). В хемотерапевтических же экспериментах было установлено, что большие дозы культуры гемолитического стрептококка, введенные крысам, быстро уничтожаются в организме

животных
У контрол
развитие и

9. ПОТРЕ

Пантоте
кислых (3
мококков
низмов: S
Staphylococ
Corynebacte
(93) и Bruc

Дрожжи
кислоту (1
этот биоси

Для ро
буется не м
тельной сре
требуется о

Высшие
ческой сред
тельного ко

(28). Позво
цыпят (21),
(46, 62—64)

теновой кис
кислоты на
от развития

миллиграмм
Для кры
следует счит

достаточно
(51, 98, 99).

дима ежед
на килограм

Для люде
теновой кисл
залеся впол

Внутриве
пантотеновой

Было ус
CO—NH—CH₂—
vivo (в организ

животных при выдаче соответствующего количества пантоилтаурина. У контрольных же крыс, не получивших этого вещества, наблюдалось развитие инфекции (89).¹

9. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЕ

Пантотеновая кислота необходима для роста многих видов молочно-кислых (31), пропионокислых (39) бактерий, стрептококков и пневмококков (30), в том числе для ряда болезнетворных микроорганизмов: *Streptococcus haemolyticus*, *Diplococcus pneumonia* (30), *Staphylococcus aureus*, *Clostridium tetani* (90), *Clostridium welchii* (91), *Corynebacterium diphtheriae* (92), некоторых членов групп *Pasteurella* (93) и *Brucella* (94), а также для *Proteus morganii* (95).

Дрожжи почти лишены способности синтезировать пантотеновую кислоту (11, 96). При наличии же в питательной среде β-аланина этот биосинтез совершается в больших масштабах (11).

Для роста микроорганизмов, в частности для дрожжей, требуется не менее 0,008 гаммы пантотеновой кислоты на 1 см³ питательной среды. Для оптимального роста *Streptobacterium plantarum* требуется около 0,02 гаммы на 1 см³ среды (26).

Высшие растения, например, люцерна, на стерильной синтетической среде, растут значительно лучше после добавления незначительного количества пантотеновой кислоты в питательный раствор (28). Позвоночные животные, как это было доказано в отношении цыплят (21), мышей (61, 102), крыс (51, 52, 53), собак (54—59) и свиней (46, 62—64), не могут существовать без постоянного притока пантотеновой кислоты. Цыплята требуют не менее 500 гамм пантотеновой кислоты на каждые 100 г корма. Нормальный рост и предохранение от развития дерматита достигались только при наличии нескольких миллиграмм (до 10) пантотената кальция на 100 г диеты (21).

Для крысы необходимой ежедневной дозой пантотеновой кислоты следует считать навеску не менее 10 гамм (97), которая не всегда достаточна и в некоторых случаях требует увеличения в 10 раз (51, 98, 99). Для молодых растущих собак была установлена необходимая ежедневная доза пантотената кальция, равная 100 гаммам на килограмм веса тела (58).

Для людей, пораженных авитаминозом на почве недостатка пантотеновой кислоты, ежедневная доза, равная 500 мг пантотената, оказалась вполне достаточной для устранения заболевания (53).

Внутривенная однократная инъекция взрослому человеку 100 мг пантотеновой кислоты не вызывает токсических явлений (100, 101).

¹ Было установлено, что *d*-пантоилтаурамид: $\text{CH}_2\text{OH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CHONH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}_2$ подавляет развитие малярийного плазмодия *in vivo* (в организме птиц) (70).

ЛИТЕРАТУРА

1. Wildiers E., La Cellule, 18, 313, 1901.
2. Fulmer E. J., Duecker W. W. and Nelson V. E., J. Am. Chem. Soc., 46, 723, 1923.
3. Lucas G. H. W., J. Physic. Chem., 28, 1180, 1924.
4. Eastcott E. V., J. Physic. Chem., 32, 1094, 1928.
5. Lash Miller W., J. Chem. Education, 7, 257, 1930.
6. Lash Miller W., Eastcott E. V. and Sparling E. M., Trans. Roy. Soc. Canada, III, 26, 165, 1932.
7. Lash Miller W., Eastcott E. V. and Machonachie J. E., J. Am. Chem. Soc., 55, 1502, 1933.
8. György P., Melville D. B., Burk D. and du Vigneaud V., Science, 91, 243, 1940.
9. Williams R. J., Lyman C. M., Goodyear C. H., Truesdail J. H. and Holday D., J. Amer. Chem. Soc., 55, 2912, 1933.
10. Williams R. J., Weinstock H. H., Jr., Rohrmann E., Truesdail J. H., Mitchell H. K. and Meyer C. E., J. Am. Chem. Soc., 61, 454, 1939.
11. Weinstock H. H., Mitchell H. K., Pratt E. F. and Williams R. J., J. Am. Chem. Soc., 61, 1421, 1939.
12. Woolley D. W., Science, 91, 245, 1940.
13. Williams R. J. and Mayor R. T., Science, 91, 246, 1940.
14. Williams R. J., Mitchell H. K., Weinstock H. H. and Snell E., J. Am. Chem. Soc., 62, 1784, 1940.
15. Williams R. J., Science, 89, 486, 1939.
16. Jukes T. H. and Lepkovsky S., J. Biol. Chem., 111, 119, 1935.
17. Jukes T. H. and Lepkovsky S., J. Biol. Chem., 114, 109; 117, 1936.
18. Mickelsen O., Waisman H. A. and Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 124, 313, 1938.
19. Woolley D. W., Waisman H. A., Mickelsen O. and Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 125, 715, 1938.
20. Edgar C. E. and Macrae T. F., Biochem. J., 31, 886; 893, 1937.
21. Woolley D. W., Waisman H. A. and Elvehjem C. A., J. Am. Chem. Soc., 61, 977, 1939.
22. Mitchell H. K., Weinstock H. H., Snell E. E., Stanbery S. R. and Williams R. J., J. Am. Chem. Soc., 62, 1776, 1940.
23. Stiller E. T., Harris S. A., Finkelstein J., Keresztesy J. C. and Folkers K., J. Am. Chem. Soc., 62, 1785, 1940.
24. Reichstein T. und Grüssner A., Helv. Chim. Acta, 23, 650, 1940.
25. Babcock S. H., and Jukes T. H., J. Am. Chem. Soc., 62, 1628, 1940.
26. Kuhn R. und Wieland T., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 73, 971, 1134, 1940.
27. Kohler G. O., J. Biol. Chem. 152, 215, 1944.
28. McBurney C. H., Bollen W. B. and Williams R. J., Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., 21, 301, 1935.
29. Mueller J. H., J. Bacter., 34, 163, 1937.
30. Rane L. and Subbarow Y., J. Biol. Chem., 134, 1455, 1940.
31. Snell E. E., Strong F. M. and Peterson W. H., J. Am. Chem. Soc., 60, 2825, 1938.
32. Snell E. E., Strong F. M., and Peterson W. H., J. Bact., 38, 293, 1939.
33. Pennington D., Snell E. E. and Williams R. J., Biol. Chem., 135, 213, 1940.
34. Landy M. and Dicken D. M., J. Lab. and Clin. Med., 27, 1086, 1942.
35. Strong F. M., Feenecy R. E. and Earle A., Ind. and Eng. Chem. Anal. Ed., 13, 566, 1941.
36. Snell E. E. and Wright L. D., J. Biol. Chem., 139, 675, 1941.

37. Hoag
107 th me
Soc., 38. Skeg
39. Krau
1939.
327, 40. Atki
and Eng. Chem
41. Pelc
42. Will
r mann E., L
2719, 1938.
43. Küh
1940-
44. Juke
45. McE
46. Evan
University of C
microbiological
47. Scho
U. S. A., 1943
48. Bonn
1937.
49. Phil
50. Shaw
51. Daft
U. S. Pub. Hea
52. Mills
Proc. Soc. Exp.
53. Evan
University of C
Nutrition, p. 1
54. McKi
C. A., Am. J.
55. Morg
56. Fout
19, 393, 1940.
57. McKi
siol., 130, 365
58. Scha
Chem., 143, 32
59. Sieb
60. Unna
61. Jone
Nutrition, 29,
62. Hugh
63. Wint
Hopkins Hosp.
64. Wint
Stein H. J.
65. Morg
66. Morg
67. Fros
Med., 46, 507,
68. Emer
655, 1941.
69. Stan
353, 1940.
70. Mead
and Koepfl
71. Pears

37. Hoag E. H., Saret H. P. and Cheldelin V. H., Abstr. Am. Chem. Soc., 107th meeting, Cleveland, 13, B, 1944.
38. Skeggs H. R. and Wright L. D., J. Biol. Chem., 156, 21, 1944.
39. Krauskopf E. J., Snell E. E. and McCay E., Enzymologia, 7, 327, 1939.
40. Atkin L., Williams W. L., Schultz A. S., and Frey C. N., Ind. and Eng. Chem. Anal. Ed., 16, 67, 1944.
41. Pelczar M. J., and Porter J. R., J. Biol. Chem., 139, 111, 1941.
42. Williams R. J., Truesdail J. H., Weinstock H. H., Rohrmann E., Lyman C. M. and McBurney C. H., J. Am. Chem. Soc., 60, 2719, 1938.
43. Kühn R. und Wieland T., Ber. Deutsch. Chem. Gesellschaft, 73, 962, 1940.
44. Jukes J. T. H., Biol. Chem., 117, 11, 1937.
45. McElroy L. W. and Goss H., J. Biol. Chem., 130, 437, 1939.
46. Evans E. A., Jr., The biological action of the vitamins, A Symposium, University of Chicago Press, 1944. Williams R. J. Pantothenic acid and the microbiological approach to the study of vitamins.
47. Schopfer W. H., Plants and vitamins. Chronica Botanica company U. S. A., 1943.
48. Bonner J. and Axtman G., Proc. Nat. Acad. Sc. U. S., 23, 453, 1937.
49. Phillips P. H. and Engel R. W., J. Nutrition, 18, 227, 1939.
50. Shaw J. H. and Phillips P. H., J. Nutrition, 29, 107, 1945.
51. Daft F. S., Sebrell W. H., Babcock S. H. and Jukes T. H., U. S. Pub. Health repts., 55, 1333, 1940.
52. Mills R. C., Shaw J. H., Elvehjem C. A. and Phillips P. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 45, 482, 1940.
53. Evans E. A., The biological action of the vitamins. A Symposium. The University of Chicago Press, 1944. Gordon E. S. Pantothenic Acid in Human Nutrition, p. 136.
54. McKibbin J. M., Madden R. J., Black S. and Elvehjem C. A., Am. J. Physiol., 128, 102, 1939.
55. Morgan A. F. and Simms H. D., J. Nutrition, 19, 233, 1940.
56. Fouts P. J., Helmer O. M., and Lepkovsky S., J. Nutrition, 19, 393, 1940.
57. McKibbin J. M., Black S. and Elvehjem C. A., Am. J. Physiol., 130, 365, 1940.
58. Schaefer A. E., McKibbin J. M. and Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 143, 321, 1942.
59. Sieber R., J. Nutrition., 27, 425, 1944.
60. Unna K. and Richards G. V., J. Nutrition, 23, 545, 1942.
61. Jones J. H., Foster C., Dorfman F. and Hunter G. L., J. Nutrition, 29, 127, 1945.
62. Hughes E. H., Hilgardia, 11, 595, 1938.
63. Wintrobe M. M., Miller J. L. and Lisco H., Bull. Johns Hopkins Hosp., 67, 377, 1940.
64. Wintrobe M. M., Muschatt C., Miller J. L., Kolb L. C., Stein H. J. and Lisco H., J. Clin. Investigation, 21, 71, 1942.
65. Morgan A. F. and Simms H. D., J. Nutrition, 19, 233, 1940.
66. Morgan A. F. and Simms H. D., J. Nutrition, 20, 627, 1940.
67. Frost D. B., Moore R. C. and Dann F., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 46, 507, 1941.
68. Emerson G. A. and Evans H. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 46, 655, 1941.
69. Stanbery S. R., Snell E. E. and Spies T. D., J. Biol. Chem., 135, 353, 1940.
70. Mead J. F., Rapport M. M., Seneear A. E., Maynard J. T. and Koepfli J. B., J. Biol. Chem., 163, 465, 1946.
71. Pearson P. B., J. Biol. Chem., 140, 423, 1941.

72. Strong F. M., Feenecy R. E. and Earle A., Ind. and Eng. Chem. Anal. Ed., 13, 566, 1941.
73. Wright L. D., J. Biol. Chem., 147, 261, 1943.
74. Pilgrim F. J., Axelrod A. E. and Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 145, 237, 1942.
75. Pratt E. F. and Williams R. J. Gen. Physiol., 22, 637, 1939.
76. Dorfman A., Berkman S. and Koser S. A., Federation Proc., 1, pt. 2, 108, 1942.
77. Wright L. D., J. Biol. Chem., 142, 445, 1942.
78. Sevag M. G. and Green M. N., J. Biol. Chem., 154, 719, 1944.
79. Mitchell H. K., Snell E. E. and Williams R. J., J. Amer. Chem. Soc., 62, 1792, 1940.
80. Wooley D. W., Waisman H. A., Mickelsen O. and Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 125, 715, 1938.
81. Woolley D. W., J. Biol. Chem., 134, 461, 1940.
82. Woolley D. W., цит. по 47.
83. Weinstock H. H., May E. L., Arnold A. and Price D., J. Biol. Chem., 135, 343, 1940.
84. Barnett J. W., and Robinson F. A., Biochem. J., 36, 357, 1942.
85. Barnett J. W. and Robinson A., Biochem. J., 36, 364, 1942.
86. McIlwain H., Biochem. J., 36, 417, 1942.
87. McIlwain H. and Howking F., Lancet, 1, 449, 1943.
88. McIlwain H., Trans. Faraday Soc., 39, 359, 1943.
89. McIlwain H., Biochem. J., 38, 97, 1944.
90. Mueller J. H. and Miller P. A., J. Biol. Chem., 140, 933, 1941.
91. Tamura J., Tytell A. A., Boyd M. J. and Logan M. A., J. Bact., 42, 148, 1941.
92. Evans W. C., Handley W. R. C. and Happold F. C., Brit. J. Exp. Path., 20, 396, 1939.
93. Berkman S., Saunders F. and Koser S. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 44, 68, 1940.
94. Koser S. A., Breslove B. B. and Dorfman A., J. Infect. Dis., 69, 114, 1941.
95. Pelczar M. J., and Porter J. R., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 43, 151, 1940.
96. Williams R. J., Mosher W. A. and Rohrmann E., Biochem. J., 30, 2036, 1936.
97. Grüssner A., Cätzi-Fichter M. und Reichstein T., Helv. Chim. Acta, 23, 1276, 1940.
98. György P. and Poling C. E., Science, 92, 202, 1940.
99. Ashburn L. L., U. S. Pub. Health Repts., 55, 1337, 1940.
100. Unna K. and Greslin J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 45, 311, 1940.
101. Spies T. D., Hightower D. P. and Hubbard L. H., J. Am. Med. Ass., 115, 292, 1940.
102. Woolley D. W., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 46, 565, 1941.

ВО

(Синонимы)

1. ИСТО

В 1940

дования м
на культу
Штам п
обладающе
ниламиду,
естественн
пекарские
лошади, в б
в значител
экстракт б
концентрат
весьма ак
выдержива
и нагреван
или кипяче
Концентрат
при хранен
Предвар
ное веществ
кислотные
в его стру
черты, нар
допущение,
химической
испытание ч
дает высоко
сульфанила

ГЛАВА IX

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ КОМПЛЕКСА В

p-Аминобензойная кислота

(Синонимы: фактор хромотрихии, фактор против поседения волос, фактор B_x)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИННЫХ СВОЙСТВ *p*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

В 1940 г. Вудс (1) опубликовал результаты детального исследования механизма бактериостатического действия сульфаниламида на культуры *Streptococcus haemolyticus*. Руководствуясь данными Штамп (2), что в стрептококках содержится какое-то вещество, обладающее антагонистическим действием по отношению к сульфаниlamиду, Вудс предпринял поиски этого антагониста в других естественных источниках и установил, что им чрезвычайно богаты пекарские дрожжи (в мышцах же быка, печени, сыворотке крови лошади, в белке яйца и других продуктах это вещество содержалось в значительно меньшем количестве, чем в дрожжах). Дрожжевой экстракт был использован как основной источник для получения концентрата антагониста сульфаниламида. Этот концентрат содержал весьма активное вещество, которое оказалось термоустойчивым, выдерживающим автоклавирование в течение 15 минут, так же как и нагревание до 100°С в течение 30 минут с 0,2N HCl или с NaOH, или кипячение с 50-процентной HCl в течение нескольких часов. Концентрат не понижал своей активности в течение трех месяцев при хранении его при температуре 0°С.

Предварительное физико-химическое изучение показало, что активное вещество является амфолитом, содержащим аминогруппу, слабые кислотные свойства которого, повидимому, обусловлены наличием в его структуре карбоксильной группы. Указанные характерные черты, наряду с другими свойствами, позволили автору сделать допущение, что активное вещество, повидимому, близко по своей химической природе к *p*-аминобензойной кислоте. Действительно, испытание чистой *p*-аминобензойной кислоты показало, что она обладает высокой активностью против бактериостатического действия сульфаниламида.

0,02—0,1 микрограмма *p*-аминобензойной кислоты на 11 мл питательной среды было достаточным для того, чтобы полностью нейтрализовать действие 570 микрограмм сульфаниламида. Пятикратная перекристаллизация *p*-аминобензойной кислоты или ацетилирование и получение вновь из ацетилпроизводного кристаллов кислоты не понижало степени ее антисульфаниламидной активности.

При проверке возможных примесей, а именно: *o*- и *m*-изомеров, а также *p*-нитробензойной кислоты оказалось, что эти соединения не обладают активностью или активность их крайне мала. Эти факты привели к выводу, что сама *p*-аминобензойная кислота, а не какие-либо случайные к ней примеси, обладает антисульфаниламидным действием.

Сравнение *p*-аминобензойной кислоты с фактором, находящимся в дрожжах, показало, что то и другое вещество одинаково устойчиво против нагревания и действия кислот и щелочей. Фактор дрожжей имеет свойства слабой кислоты и содержит, вероятно, карбоксильную группу наряду с аминогруппой, так же как и *p*-аминобензойная кислота. Ацетилирование и эстерификация фактора дрожжей и *p*-аминобензойной кислоты ведет к очень значительному понижению активности. Подобно *p*-аминобензойной кислоте, фактор, находящийся в дрожжах, адсорбируется животным углем. Биологическая же активность того и другого вещества в одинаковых концентрациях была найдена равноценной. На этом основании автор пришел к выводу, что в естественных источниках, в частности в дрожжах, антагонистом бактериостатического действия сульфаниламида, повидимому, является *p*-аминобензойная кислота.

Изучение активности аналогов *p*-аминобензойной кислоты, проведенное Вудсом (1), показало, что максимальная степень антисульфаниламидного действия присуща как самой *p*-аминобензойной кислоте, так и оксиаминобензойной кислоте и новокаину. Орто- и мета-аминобензойные кислоты оказались почти лишенными активности. Многочисленные другие соединения, испытанные автором, или совсем были не активны, или проявляли активность в очень слабой степени.

Это исследование показало, что наличие карбоксильной и аминогрупп в *p*-положении необходимо для сохранения активности. Ацетилирование аминогруппы *p*-аминобензойной кислоты ведет к снижению активности ■ 10 тысяч раз. Этил-эстерификация карбоксила понижает активность в тысячу раз.

Данные об антисульфаниламидной активности *p*-аминобензойной кислоты были подтверждены Сельби (3), который показал, что мыши, инфицированные гемолитическим стрептококком, выживали в значительном проценте случаев, при условии введения им по 25 мг сульфаниламида. Контрольные животные, не получившие сульфаниламида, все погибли в пределах первых суток после заражения.

При одновременном же введении сульфаниламида и *p*-аминобензойной кислоты, в навеске от 2,5 до 25 мг, значительная часть зараженных мышей погибала в течение первых двух дней после введения

инфекционно
присутствии
свои бактери
фильд
средства, по
низмов, не
этой точки
ная кислота
рый инакти
Руббо
р-аминобенз
тором бакте
Еще ран
тофан, ниа
и урацил н
среде рост
продуциру
выделен ко
тельной ср
нормальны
шой: из 30
ченное из 3
вещество,
было иден
Ее активн
дественной

1. Концент
2. Концент
3. фракции
4. *p*-Бензо
5. получен
6. трата
7. *p*-Амино
8. *m*-Амино
9. *o*-Амино
10. Новокаи
11. Сульфам

Примечан

инфекционного агента. Этот результат свидетельствовал, что в присутствии *p*-аминобензойной кислоты сульфаниламид *in vivo* терял свои бактериостатические свойства.

Фильд (4) высказал предположение, что бактериостатические средства, повидимому, взаимодействуют с факторами роста микроорганизмов, нейтрализуя их биологическую активность. Исходя из этой точки зрения, автор пришел к заключению, что *p*-аминобензойная кислота является необходимым метаболитом для бактерий, который инактивируется избытком сульфаниламида (5).

Руббо и Джиллеспе (6) экспериментально показали, что *p*-аминобензойная кислота действительно является ростовым фактором бактерий.

Еще ранее было установлено (7), что тиамин, рибофлавин, триптофан, ниацин, пимелиновая кислота, пантотеновая кислота, аланин и урацил не способны стимулировать на синтетической питательной среде рост культур *Clostridium acetobutylicum* (микроорганизма, продуцирующего бутиловый алкоголь и ацетон). Из дрожжей был выделен концентрат вещества, которое, будучи добавленным к питательной среде в концентрации 2×10^{-3} μ г на 1 мл (6), обеспечивало нормальный рост *C. acetobutylicum*. Выход этого вещества был небольшой: из 30 кг дрожжей получалось всего 75 мг концентрата. Полученное из этого концентрата биологически активное кристаллическое вещество, в количестве 2 мг, обладавшее точкой плавления 277°C, было идентифицировано как *p*-бензоил-аминобензойная кислота. Ее активность как фактора роста *C. acetobutylicum* оказалась тождественной активности *p*-аминобензойной кислоты (см. табл.).

Ростовые факторы *Cl. acetobutylicum*
[По Руббо и Джиллеспе, 1940] (6)

Вещества	Количество вещества в микрограммах в миллилитре синтетической питательной среды					
	2×10^{-5}	2×10^{-4}	2×10^{-3}	2×10^{-2}	2×10^{-1}	2
1. Концентрат из дрожжей	—	—	+	+	+	+
2. Концентрат из дрожжей после экстракции эфиром	—	—	—	—	—	—
3. <i>p</i> -Бензоил-аминобензойная кислота, полученная из дрожжевого концентрата	—	+	+	+	+	—
4. <i>p</i> -Аминобензойная кислота	+	—	+	+	+	+
5. <i>m</i> -Аминобензойная кислота	—	+	—	—	—	+
6. <i>o</i> -Аминобензойная кислота	—	—	—	—	—	—
7. Новокаин	—	+	+	+	+	—
8. Сульфаниламид	—	—	—	—	—	—

Примечание. Рост: +, нет роста: —.

Результаты, полученные при испытании различных веществ как факторов роста культуры *Cl. acetobutylicum* (6), полностью совпадают с данными, полученными в экспериментах с антагонистами сульфаниламида (1). В том и другом случае *p*-аминобензойная кислота обладала максимальной степенью активности, в то время как метан- и орто-аминобензойные кислоты оказались не активными.

Руббо и Джиллеспэ (6) установили также, что одна грамм-молекула *p*-аминобензойной кислоты тормозит действие 23 000 грамм-молекул сульфаниламида.

Таким образом, было окончательно доказано, что антагонистом бактериостатического действия сульфаниламида является фактор роста микроорганизмов — *p*-аминобензойная кислота, распространенная в естественных источниках и в большом количестве находящаяся в дрожжах.

В начале 1941 г. Ансбахер (8) опубликовал данные, свидетельствующие, что *p*-аминобензойная кислота является витамином, постоянный приток которого с пищей безусловно необходим для млекопитающих животных.

Под опытом находилось сто темных и пестрых крыс, которые были посажены на синтетический рацион непосредственно после отнятия от материнской груди. Этот искусственный рацион содержал в себе необходимые энергетические и пластические компоненты, а также тиамин, пиридоксин, пантотенат, ниацин, рибофлавин, инозит и холин. На этой диете автор наблюдал у животных прогрессирующую депигментацию волос. Когда поседение достигло значительной степени, 70 крыс начали получать дважды в сутки по 3 мг *p*-аминобензойной кислоты. Через 2—3 недели у этих животных появились первые нормально пигментированные волосы и через месяц темный цвет шерсти полностью восстановился. У 30 контрольных животных, не получивших *p*-аминобензойной кислоты, сохранилась постоянная типичная ахромотрихия.

В эксперименте на цыплятах Ансбахер (8) установил, что добавление *p*-аминобензойной кислоты в экспериментальный рацион из расчета по 300 гамм на 1 г обеспечивает лучший рост и более длительное выживание птиц.

Шур (10) показал, что такие большие ежедневные дозы витаминов комплекса В, как по 120 мг тиамина, рибофлавина и пиридоксина, 15 мг хлористого холина, 6000 мг пантотената кальция и фактора «W», содержащегося в 1 г экстракта печени, не обеспечивают нормальной лактации у белых крыс, вследствие чего новорожденные крысята погибают в 95—100% случаев. Этот дефект устранялся введением в диету неизвестного фактора, названного условно «В_x» и найденного в отрубях риса, в обезжиренных зародышах пшеницы, в сухой траве, в пивных дрожжах и в особо приготовленном экстракте из печени. Выдача экстракта из печени подопытным самкам обеспечивала успешное выкармливание крысят. Автору удалось в 1941 г. заменить выдачей чистой *p*-аминобензойной кислоты (11).

В 1941 г.
p-аминобенз
пигментации
человек, в
хией. В 30
пациентам
в комбинац
100 мг чист
ния *p*-амин
потемнение
пигментаци
ные не на
и наблюда
подопытных

2. ХИМИ

p-Амино
изомеров а
Бесцветн
зойной кис
плавления
тельна. В
В том же
до 11,4 г.
p-Амино
вает авток
кипения в
0,2N NaOH
Хлорис
бензойной
няется в

Для *p*-
логическа
амидного
видов бак
дена возм
в естестве

4. ЕСТ

Изучен
ственных
Neurospor

В 1941 г. С и в (9) осуществил первую попытку применения *p*-аминобензойной кислоты с целью восстановления нормальной пигментации волос у поседевших людей. Под опыт было взято 50 человек, в возрасте от 21 до 55 лет, с явно выраженной ахромотрихией. В 30 случаях из 50 *p*-аминсбензойная кислота выдавалась пациентам без добавления эндокринных препаратов и в 20 случаях в комбинации с последними. Ежедневно выдавались две дозы по 100 мг чистого препарата. Через два месяца после начала применения *p*-аминобензойной кислоты во всех случаях было установлено потемнение волос. Вновь вырастающие волосы имели нормальную пигментацию. Однако в ряде последующих исследований эти данные не нашли полного подтверждения. Репигментация волос если и наблюдалась, то в редких случаях, у незначительного процента подопытных субъектов (40—43).

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. *p*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

p-Аминобензойная кислота является одним из трех простейших изомеров аминокислот со структурной формулой:

Бесцветные моноклинические кристаллы *p*-аминобензойной кислоты имеют молекулярный вес 137,06 и точку плавления 186—187°C. Их растворимость в воде незначительна. В 100 см³ воды растворяется около 0,3 г кислоты. В том же объеме спирта растворяется до 14 г, а эфира до 11,4 г.

p-Аминобензойная кислота термоустойчива, выдерживает автоклавирование и нагревание водных растворов до кипения в присутствии щелочей или кислот (0,2N HCl, 0,2N NaOH или 50% HCl). (1).

Хлористоводородная соль диэтиламиноэтилового эфира *p*-аминобензойной кислоты известна под названием «новокаин» и применяется в хирургии вместо кокаина для местной анестезии.



3. СТАНДАРТЫ *p*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Для *p*-аминобензойной кислоты стандарт не установлен. Ее биологическая активность измеряется или по степени антисульфаниламидного действия, или по способности стимулировать рост некоторых видов бактериальных культур. При помощи последнего метода найдена возможность оценивать содержание *p*-аминобензойной кислоты в естественных источниках в весовых единицах (12, 13).

4. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ *p*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Изучение распространения *p*-аминобензойной кислоты в естественных источниках было произведено количественно на культурах *Neurospora crassa* (12, 13). Как видно из нижеследующей таблицы,

p-аминобензойная кислота в естественных продуктах находится, повидимому, главным образом в связанном состоянии и переходит в раствор после гидролиза.

Содержание *p*-аминобензойной кислоты в естественных продуктах
[По Митчеллу, Исбеллу и Томпсону, 1943] (13)

Продукт	<i>p</i> -Аминобензойная кислота	
	экстракция горячей водой	кислотный гидролиз
	гамма на 1 г сырой ткани	гамма на 1 г сырой ткани
Печень быка	< 0,1	2,5
Шпинат	0,12	0,6
Овес (зерна)	0,13	0,5
Грибы	0,5	1,3
Свежие дрожжи	3,6	4,0

5. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ *p*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Доказано, что без притока *p*-аминобензойной кислоты из внешней среды нарушается нормальный ход развития у бактерий, водорослей, высших растений, птиц и млекопитающих животных.

На культурах бактерий *Clostridium acetobutylicum* (6) и *Neurospora crassa* (12, 13) было показано, что *p*-аминобензойная кислота является метаболитом — фактором роста. Эти данные могут быть распространены на ряд других видов бактерий: *Streptococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumonia*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus arabinosus* (14), *Streptococcus haemolyticus* (1, 3), *St. plantarum* (17), *Brucella abortus* (16) и *Acetobacter suboxydans* (15).

Сульфаниламидные препараты задерживают рост перечисленных видов микроорганизмов. *p*-Аминобензойная кислота, введенная в питательную среду в достаточной концентрации, снимает действие ингибитора. Подобного же характера действие *p*-аминобензойная кислота оказывает *in vitro* на вирус *Lymphogranuloma venereum* (18). Было найдено, что *Mycobacterium tuberculosis* способна синтезировать витамин B₁₀ и B₁₁ только при условии наличия в большой концентрации *p*-аминобензойной кислоты в питательной среде (19).

Рост пресноводной диатомовой водоросли *Nitzschia palea* var. *debilis* задерживается при добавлении в питательную среду сульфаниламидных препаратов. *p*-Аминобензойная кислота снимает действие ингибитора и восстанавливает нормальный рост водоросли (20).

Задерживающее влияние сульфаниламида на рост и развитие высших растений было обнаружено на проростках риса (21). Сульфаниламид в концентрации 1 : 2000 сильно задерживал прорастание семян по сравнению с контролем. Добавление в питательную среду *p*-аминобензойной кислоты восстановило нормальный темп прорастания.

В эксперименте *p*-аминобензойная кислота в растительных тканях, богатая всеми необходимыми веществами, способна превращаться в *p*-аминобензойную кислоту. У кошенили (Coccinella septempunctata) в маточнике содержится точно 100% пигмента в виде ахроматических отложений по 0,1 до 0,2 мг *p*-аминобензойной кислоты. Второй недостаток интенсивности окраски хинона как таковой и тем самым витамина (2). В опытах было показано, что образующаяся *p*-аминобензойная кислота окисляется до коричневых пигментов, выпадающих в осадок, замедляющих развитие, каталитическое действие *p*-Аминобензойной кислоты на системы излучения на них су-

6. СПЕЦИФИЧЕСКОЕ

Вудс (1940) показал, что *p*-аминобензойная кислота или аминокислота, влияющая на биологические процессы, и аминокислота, способная синтезировать витамин B₁₀ и B₁₁ только при условии наличия в большой концентрации *p*-аминобензойной кислоты в питательной среде (19). Рост пресноводной диатомовой водоросли *Nitzschia palea* var. *debilis* задерживается при добавлении в питательную среду сульфаниламидных препаратов. *p*-Аминобензойная кислота снимает действие ингибитора и восстанавливает нормальный рост водоросли (20). Задерживающее влияние сульфаниламида на рост и развитие высших растений было обнаружено на проростках риса (21). Сульфаниламид в концентрации 1 : 2000 сильно задерживал прорастание семян по сравнению с контролем. Добавление в питательную среду *p*-аминобензойной кислоты восстановило нормальный темп прорастания.

1. Конечные продукты окисления меланины.

В экспериментах на цыплятах было показано, что ■ отсутствии *p*-аминобензойной кислоты рост птиц замедляется (8). У крыс отсутствие в рационе *p*-аминобензойной кислоты ведет к депигментации волос, которая устраняется введением в диету этого агента (8). Диета, богатая всеми известными витаминами комплекса В, не может обеспечивать нормальную лактацию у самок (10). *p*-Аминобензойная кислота устраняет этот дефект и обеспечивает рождение жизнеспособного помета (11).

У кошек (22) ■ у мышей (23) развивается резко выраженная ахромотрихия при скармливании им гидрохинона. Для мышей достаточно 100 мг гидрохинона на 1000 г диеты, чтобы вызвать потерю пигмента в шерстном покрове в период от 4 до 20 недель опыта. Этот тип ахромотрихии устраняется выдачей животным концентрата из рисовых отрубей или чистой *p*-аминобензойной кислоты ■ ежедневных дозах по 0,75 мг на каждое животное. Указанная доза *p*-аминобензойной кислоты через неделю вызывает потемнение волос и к концу второй недели обеспечивает густую пигментацию шерсти, даже более интенсивную, чем у контрольных животных. Повидимому, гидрохинон каким-то путем блокирует действие *p*-аминобензойной кислоты и тем самым вызывает авитаминоз, устраняющийся введением избытка витамина (24).

В опытах *in vitro* с системой тирозин-тирозиназа было найдено, что образование меланина¹ изменяется присутствием *p*-аминобензойной кислоты. В отличие от контроля, на первой фазе реакции возникает коричневая окраска, ■ в конечном итоге меланин в осадке не выпадает (25). Путем применения аппарата Варбурга было установлено замедляющее влияние *p*-аминобензойной кислоты на кинетику окисления, катализируемого тирокиназой (26).

p-Аминобензойная кислота является компонентом ферментной системы или систем, которые теряют свою функцию при действии на них сульфаниламидов (1, 27).

6. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ *p*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Вудс (1) установил, что химические превращения *p*-аминобензойной кислоты, ведущие к замещениям карбоксильного радикала или амино-группы в *p*-положении, ведут к потере или сильному падению биологической активности. Сравнительное изучение ряда производных и аналогов *p*-аминобензойной кислоты на культурах *Streptococcus haemolyticus* выявило, что максимальной антисульфаниламидной активностью обладают: *p*-аминобензойная кислота, диэтиламиноэтиловый эфир *p*-аминобензойной кислоты (новокаин) и оксиаминобензойная кислота. Значительно менее активен *p*-аминобензамид. Орто- и мета-изомеры *p*-аминобензойной кислоты почти лишены активности.

¹ Конечными продуктами ферментативного окисления тирозина являются меланины.

Антисульфаниламидная активность производных и аналогов *p*-аминобензойной кислоты

[По Вудсу, 1940] (1) Концентрация сульфаниламида $= 3.03 \times 10^{-4}$ М

Вещества	Активны при М концентрации	Вещества	Активны при М концентрации
<i>p</i> -Аминобензойная кислота	$1,2-5,8 \times 10^{-8}$	<i>p</i> -Окси-бензойная кислота	— ¹⁾
<i>o</i> -Аминобензойная кислота	—	<i>p</i> -Толуиловая кислота	— ¹⁾
<i>m</i> -Аминобензойная кислота	$0,9 \times 10^{-3}$	Бензойная кислота	— ¹⁾
<i>p</i> -Нитробензойная кислота	$1,8 \times 10^{-4}$	Бензамид	— ¹⁾
<i>p</i> -Ацетоаминобензойная кислота	$1,8 \times 10^{-4}$	<i>p</i> -Аминобензамид	$1,4 \times 10^{-1}$
Этил- <i>p</i> -аминобензоат (бензокаин)	$3,6 \times 10^{-5}$	2-(<i>p</i> -Аминобензиламино) пиридин	$0,9 \times 10^{-4}$
Новокаин (диэтил-аминоэтиловый эфир <i>p</i> -аминобензойной кислоты)	$5,8 \times 10^{-8}$		

Окси-аминобензойная кислота $5,8 \times 10^{-8}$

p-Аминофенол —²⁾

p-Аминофенил-мышьяковистая кислота —¹⁾

p-Аминофенил-сульфо кислота —³⁾

Лэнди и Диккен (28) произвели испытание производных и аналогов *p*-аминобензойной кислоты на культурах *Acetobacter suboxydans*. Они установили весьма высокую специфичность *p*-аминобензойной кислоты и отсутствие биологической активности у большинства испытанных соединений.

Микробиологическая активность производных и аналогов *p*-аминобензойной кислоты

[По Лэнди и Диккен, 1942] (28)

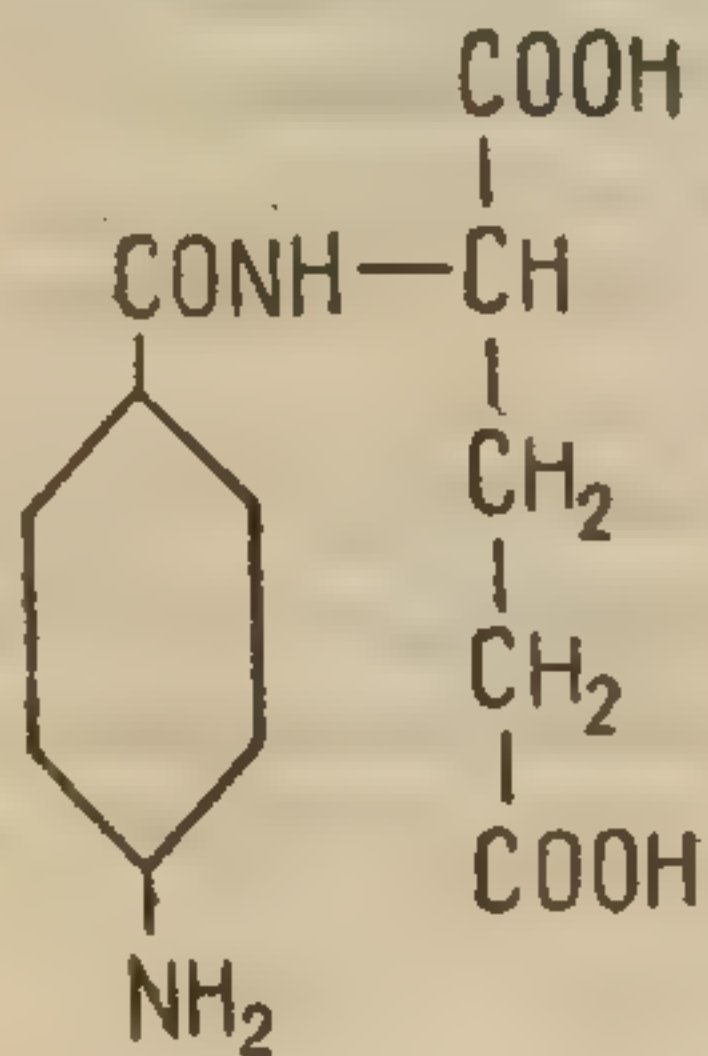
Вещества	Активность в по отношению к активности <i>p</i> -аминобензойной кислоты	Вещества	Активность в % по отношению к активности <i>p</i> -аминобензойной кислоты
<i>p</i> -Аминофенилуксусная кислота	1,6	<i>p</i> -Глициламинобензойная кислота	не активна
<i>p</i> -Аминоэтилбензоат	0,06	<i>o</i> -Аминобензойная кислота	не активна
<i>p</i> -Аминофенилглицин	не активен	<i>m</i> -Аминобензойная кислота	не активна
<i>p</i> -Ацетоаминобензойная кислота	не активна	2-Аминоникотиновая кислота	не активна
<i>p</i> -Аминобензоилдиэтиламиноэтанол	2,0	<i>o</i> -Аминобензоилангидрид муравьиной кислоты	не активен
<i>p</i> -Нитробензоилглицин	0,35	<i>o</i> -Оксибензойная кислота	не активна
<i>p</i> -Хлорацетилбензоилглицин	0,20		
<i>p</i> -Глицилбензоилглицин	0,04		

¹ Вещества не активны в дозах 10^{-3} М.

² Задерживает рост в дозах $3,6 \times 10^{-5}$ М.

³ Задерживает рост в дозах 10^{-3} М.

О х а г е н (17) показал, что *p*-аминобензоил-*l*(+)-глутаминовая кислота обладает антисульфаниламидной активностью в 8—10 раз более высокой, чем *p*-аминобензойная кислота, при испытании на культурах *Streptobacterium plantarum*



p-Аминобензоил — *l*(+) —
— глутаминовая кислота



p-Аминобензойная
кислота

В и л л и а м с (14) установил, что *p*-аминобензоил-*l*(+)-глутаминовая кислота по сравнению с *p*-аминобензойной кислотой обладает очень низкой или совсем не обладает антисульфаниламидной активностью при испытании на культурах: *Streptococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumonia*, *Escherichia coli* и *Clostridium acetobutylicum*. При испытании на *Lactobacillus arabinosus* *p*-аминобензойная кислота обладала в двадцать раз более высокой антисульфаниламидной активностью по сравнению с *p*-аминобензоил-*l*(+)-глутаминовой кислотой.

Л о р е н с и Г о з т ч и н с (29) в 1944 г. показали, что гидрохлорид эфира диэтил-аминоэтил-*p*-аминобензойной кислоты (прокаин) и другие средства местной анестезии, производные эфира *p*-аминобензойной кислоты обладают хорошо выраженным антисульфаниламидным действием.

7. ИНГИБИТОРЫ *p*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Сульфаниламид и многие из его производных являются ингибиторами *p*-аминобензойной кислоты. В 1942 г. уже было произведено сравнительное изучение около 50 соединений, среди которых был найден ряд ингибиторов (30). В том же году (31) была синтезирована серия сульфаниламидов со структурой:



где R — алкил, арил, аралкил или гетероциклический радикал. R' и R'' — водород, алкил или гетероциклический радикал.

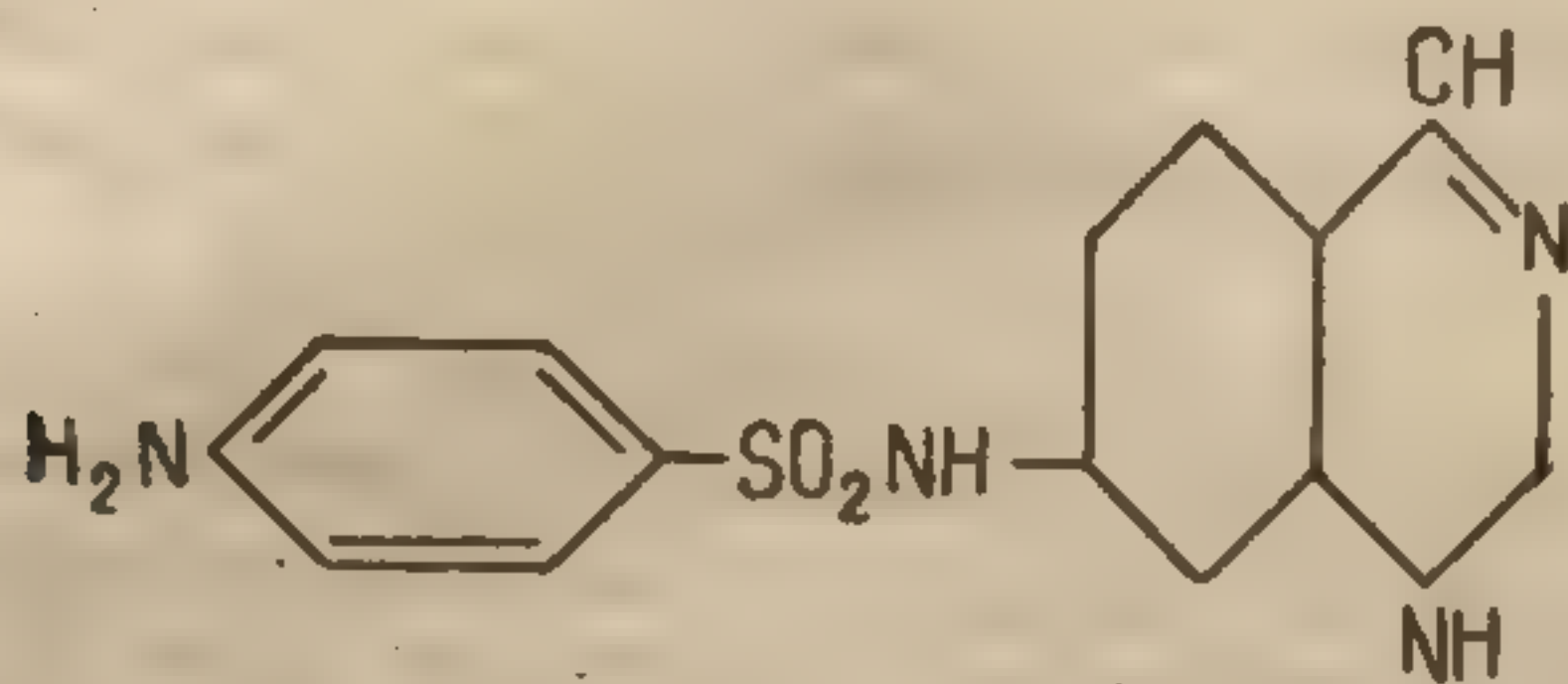


Сульфаниламид

Многие из этих веществ обладали антагонистическим действием против *p*-аминобензойной кислоты, но ни одно из них не было более активным, чем сульфаниламид.

Были получены также гетероциклические сульфаниламиды, среди которых только некоторые оказались активными *in vitro*. При испытании *in vivo*, за редким исключением, они оказались лишенными бактериостатического действия. Например, 2-*S*-оксазол и 3-*S*-пиримидин являлись сильными ингибиторами роста микроорганизмов *in vitro* и оказались не активными *in vivo* (32).

Однако 5-сульфаниламидоиндазол оказался активным против экспериментальной инфлуэнцы у мышей (33). Изучение *in vitro* бактериостатического действия 3-, 5-, 6- и 7-сульфаниламидоиндазолов показало, что эти вещества являются сильными антагонистами *p*-амино-



бензойной кислоты (34). Так, 6-сульфаниламидоиндазол обладал во много тысяч раз более высокой активностью против *p*-аминобензойной кислоты, чем сульфатиазол.

Теоретическое рассмотрение и химический анализ антагонистического взаимодействия *p*-аминобензойной кислоты и сульфаниламидов произвели Белл и Роблин в 1942 г. (30) и Клотц в 1944 г. (35).

Сульфаниламиды проявляют свое действие как ингибиторы *p*-аминобензойной кислоты не только на бактериальных культурах, но и на водорослях и высших растениях. Пресноводная диатомовая водоросль *Nitzschia palea* var. *debilis* на среде, приготовленной из агара и минеральных солей, прекращает рост в присутствии сульфаниламидных препаратов. *p*-Аминобензойная кислота противодействует влиянию этих ингибиторов (20). То же явление наблюдается при проращивании зерен риса в присутствии сульфаниламида (21) (см. табл.).

Помимо сульфаниламидов и их производных, к числу ингибиторов *p*-аминобензойной кислоты может быть отнесен гидрохинон. Выдача гидрохинона животным с темноокрашенной шерстью ведет к поседению, как было это показано на кошках (22) и на мышах (23, 24). *p*-Аминобензойная кислота противодействует депигментации волос, вызываемой гидрохиноном. Каков механизм взаимодействия этих веществ, еще неизвестно.

Чашка №	Суль- 1%
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

* 0 — не про-
стание; +++

8. ПОТРЕБНО

Установле
для ряда видо
животных и

Streptococ
pneumonia, E
acetobutylicu
Streptobacter
осуществлен
в питательно

При пропр
растения. Д
кислоты вос

Содержан
бензойной к
установлена
0,25 мг, пр
излечивающ

0,75 мг (37,
По неко
по 100 мг ч

вливало но
Токсичн
сят ежедн

интервал
Выдача
кислоты н

**Антагонизм между сульфаниламидом и *p*-аминобензойной кислотой
при прорастании семян риса
[По Р и б е р и о, 1944] (21)**

Чашка №	Сульфаниламид 1% раств. в см ³	<i>p</i> -аминобензойная кис- лота 1% раст. в см ³	Дестилл. вода в см ³	Степень прораста- ния семян *
1	0	0	10	++++
2	5	0	5	0
3	0	5	5	++++
4	1	1	8	++++
5	3	1	6	+++
6	5	1	4	+
7	5	2	3	++
8	5	3	2	++++
9	5	4	1	++++
10	5	5	0	++++

* 0—не прорастают; +—очень слабое прорастание; ++—слабое прорастание; +++—хорошее прорастание; ++++—очень хорошее прорастание.

8. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В *p*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЕ

Установлена потребность в притоке *p*-аминобензойной кислоты для ряда видов бактерий, для высших растений и для млекопитающих животных и птиц.

Streptococcus haemolyticus (1, 3) *Streptococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumonia*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus arabinosus* (14), *Clostridium acetobutylicum* (6), *Neurospora crassa* (12, 13), *Brucella abortus* (16), *Streptobacterium plantarum* (17) и *Acetobacter suboxydans* (15) для осуществления роста требуют присутствия *p*-аминобензойной кислоты в питательной среде.

При прорастании зерен риса сульфаниламид задерживал развитие растения. Добавление в питательный субстрат *p*-аминобензойной кислоты восстанавливало нормальный темп прорастания побега (21).

Содержание в экспериментальном рационе на 1 г 300 гамм *p*-аминобензойной кислоты обеспечивает рост цыплят (1). Для мышей была установлена ежедневная доза *p*-аминобензойной кислоты, равная 0,25 мг, предохраняющая от депигментации волос (36). Для крыс излечивающая ахроматрихию ежедневная доза равна приблизительно 0,75 мг (37, 38).

По некоторым данным в опытах на людях двукратное введение по 100 мг чистого препарата в день в течение двух месяцев восстанавливало нормальный цвет волос у поседевших субъектов (9).

Токсичность *p*-аминобензойной кислоты очень мала. Мыши выносят ежедневные дозы в 100 мг, но две дозы по 100 мг, выданные с интервалом в 1 час, убивают животных во всех случаях (3).

Выдача взрослым людям перорально до 4 г *p*-аминобензойной кислоты не вызывала токсических явлений (39).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Woods D. D., Brit. J. Exp. Path., 21, 74, 1940.
2. Stamp T. C., Lancet, II, 10, 1939.
3. Selbie F. R., Brit. J. Exp. Path., 21, 90, 1940.
4. Fildes P., Brit. J. Exp. Path., 21, 67, 1940.
5. Fildes P., Lancet, I, 955, 1940.
6. Rubbo S. D. and Gillespie J. M., Nature, 146, 838, 1940.
7. Brown J. Wood H. G. and Werkman C. H., J. Bact., 38, 631, 1939.
8. Ansbacher S., Science, 93, 164, 1941.
9. Sieve B. F., Science, 94, 257, 1941.
10. Sure B., Proc. Am. Soc. Biol. Chem., Chicago, april, 15—19, 1941.
11. Sure B., Science, 94, 167, 1941.
12. Tatum E. L. and Beadle G. W., Proc. Nat. Acad. Sci, 28, 234, 1942.
13. Mitchell H. K., Isbell E. R. and Thompson R. C., J. Biol. Chem., 147, 485, 1943.
14. Williams R. D., J. Biol. Chem., 156, 85, 1944.
15. Landy M. and Dicken D. M., J. Biol. Chem., 146, 109, 1942.
16. Green H. N., Brit. J. Exp. Pathol., 21, 38, 1940.
17. Auhagen E., Z. Physiol. Chem., 277, 197, 1939.
18. Findley G. M., Brit. J. Exp. Path., 21, 356, 1940.
19. Mills R. C., Biggs G. M., Jr., Luckey T. D. and Elvehjem C. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 56, 240, 1944.
20. Wildling S., Science, 94, 389, 1941.
21. Riberio F., J. Biol. Chem., 152, 665, 1944.
22. Oettel H., Arch. Exp. Path. und Pharmacol., 183, 319, 1936.
23. Martin G. J., Proc. Amer. Ass. for the advancement of science, Farmacy Seet. January. 1941.
24. Martin G. J. and Ansbacher S., J. Biol. Chem., 138, 441, 1941.
25. Martin G. J., Wisansky W. A. and Ansbacher S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 47, 26, 1941.
26. Wisansky W. A., Martin G. J. and Ansbacher S., J. Am. Chem. Soc., 63, 1771, 1941.
27. Kimming J., Klin. Wochschr., 20, 204, 1941.
28. Landy M. and Dickn D. M., J. Biol. Chem., 146, 109, 1942.
29. Lawrence C. A. and Goetchins G. R., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 57, 180, 1944.
30. Bell P. H. and Roblin R. O., Jr., J. Am. Chem. Soc. 64, 2905, 1942.
31. Vorthey E. H., Pierce A. E., and Kertesz D. J., J. Am. Chem. Soc., 64, 2763, 1942.
32. Anderson G. W., Faith E. H., Marson H. W., Winnek P. S., and Roblin R. O., Jr., J. Am. Chem. Soc., 64, 2902, 1942.
33. Coggeshall L. T. and Maier J., J. Pharm. and Exp. Therap., 76, 161, 1942.
34. Lawrence C. A. and Goetchins G. R., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 58, 356, 1945.
35. Klotz J. M., J. Am. Chem. Soc., 66, 459, 1944.
36. Martin G. J. and Ansbacher S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 48, 118, 1941.
37. Ansbacher S. and Landy M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 48, 3, 1941.
38. Richardson L. R. and Hogan A. G., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 48, 459, 1941.
39. Strauss E., Lowell F. C. and Finland M., J. Clin. Investig., 20, 189, 1940.
40. Brandaleone, H. E., Main E. and Steele J. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 53, 47, 1943; Am. J. Med. Sci. 208, 315, 1944.
41. Elier, J. J. and Diaz, L. A., N. Y. State J. Med., 43, 1331, 1943;
42. Sieve, B. F., Virginia Med Month., 72, 6, 1945.
43. Beinhauer, L. G., Arch. Dermat. Syphil. 49, 132, 1944.

ВОДО

(Синоним

1. ИСТОРИ

История и
ного спора ме
успешно кул
ральных сол
раздел «вит
утверждал,
Развитие кул
из мяса, со
питательные
роста культ
названный
Изучение
образных п
быть раздел
содержащие
раствором о
ции, облад
культурах д
названное
Биос I
и в 1928 г.
изучение по
идентифици
В 1935 г
Вуллей
все известн
нормальны
Эти явлени

Г Л А В А X

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ КОМПЛЕКСА В

i - Инозит

(Синонимы: мезо-инозит, инозитол, биос I, фактор против алопеции)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИННЫХ СВОЙСТВ ИНОЗИТА

История изучения витаминных свойств инозита начинается с известного спора между П а с т е р о м и Л и б и х о м (1,2) о возможности успешно культивировать дрожжи на среде, составленной из минеральных солей и очищенного, пригодного для брожения сахара (см. раздел «витамин Н»). Л и б и х в противовес П а с т е р у утверждал, что на такой среде дрожжи не прививаются и не растут. Развитие культуры осуществляется только после добавления экстракта из мяса, содержащего в себе какие-то необходимые для дрожжей питательные вещества. В и л ь д ь е (3) в 1901 г. доказал, что для роста культурных рас дрожжей необходим специфический фактор, названный биосом.

Изучение природы биоса показало, что он состоит из ряда разнообразных по своей химической природе веществ (4), которые могут быть разделены и получены в виде отдельных фракций. Так, вытяжки, содержащие биос, при обработке алкогольным раствором барита или раствором основного уксуснокислого свинца, разделялись на две фракции, обладавшие биологической активностью при испытании на культурах дрожжей. Преципитат содержал активное вещество, условно названное «биос I», в растворе же сохранялась фракция «биос II».

Биос I был найден в многочисленных растительных источниках, и в 1928 г. И с т к о т т (5) выделила его из листьев чая. Химическое изучение полученного кристаллического препарата позволило автору идентифицировать биос I с давно уже известным *i*-инозитом.

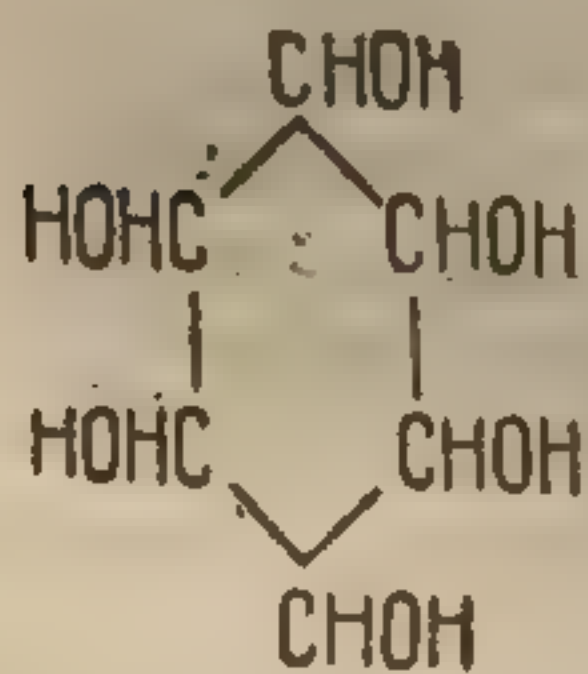
В 1935 г. К ö г л ь изолировал *i*-инозит из дрожжей (11). В 1940 г. В у л л е й (6) обнаружил, что синтетическая диета, содержащая все известные витамины в виде чистых препаратов, не обеспечивала нормальный рост мышей и приводила к потере шерстного покрова. Эти явления устранялись включением в диету печени или полученного

из нее экстракта. Активное вещество, найденное в печени, автор назвал фактором против алопеции. Изучение свойств этого фактора показало, что они сходны с основными свойствами фосфорного эфира инозита. Активное вещество осаждалось гидроокисью бария и не растворялось в алкоголе. Зерна злаков, являющиеся богатым источником фосфорного эфира инозита, оказались также хорошим источником фактора против алопеции.

В связи с этим было произведено испытание фитина, являющегося солью инозит-фосфорной кислоты, на мышах, питающихся экспериментальным рационом (7, 8). Фитин восстанавливал рост тела и нормальный шерстный покров у подопытных животных. Тот же эффект дал инозит, выделенный из концентрата печени, в дозах, равных 100 мг на 100 г рациона. Излечение животных наблюдалось и от дозы в десять раз меньшей, т. е. 10 мг на 100 г рациона. Кристаллы, выделенные из печени, имели точку плавления 214—216°C, что свойственно дигидрату *i*-инозита.

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИНОЗИТА

i-Инозит является шестиатомным спиртом циклогексана следующего строения:



Теоретически для такого строения возможны семь недеятельных стереоизомеров, два оптических антипода и один рацемический стереоизомер. В природе найдены одна недеятельная, две оптически деятельные антиподные формы и рацемическая форма (9). Из них особенно распространен оптически недеятельный мезоинозит с температурой плавления 225°C. В растениях *i*-инозит находится в виде фитина,

представляющего собой кальциевую соль инозитфосфорной кислоты. Дигидрат инозита имеет точку плавления при 215—216°C.

Кристаллы трудно растворимы в воде: 10—14 г на 100 см³ воды, в зависимости от температуры. В спирту и эфире инозит не растворим. Синтез *i*-инозита осуществлен путем каталитического восстановления гексаоксибензола водородом (10).

3. СТАНДАРТЫ ИНОЗИТА

Кёгль (11) предложил для измерения активности веществ комплекса «биос», к которому относится *i*-инозит, сахаромидетную единицу. Под сахаромидетной единицей подразумевается то количество биологически активного вещества, которое при действии на 240 гамм дрожжей, в определенных условиях опыта, вызывает прирост на 100% в продолжение 5 часов.

Метод количественного определения инозита на культурах дрожжей был также предложен Виллиамсом и сотрудниками (12) в 1941 г.

4. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ИНОЗИТА

Инозит широко распространен в растительных и животных источниках. В высших растениях это вещество сосредоточено главным образом в листьях (5), фруктах (цитрусовые) (13), зернах злаков (6, 7), дрожжах (11). В животных тканях инозит был найден Розенбергером еще в 1910 г. (14). Виллиамс (15) привел данные, свидетельствующие, что самыми богатыми инозитом органами у крыс являются почки (около 20 гамм на 1 г ткани), мозг (около 16 гамм) и щитовидная железа (около 15 гамм). В легких быка было найдено около 8 гамм на 1 г ткани, в легких свиньи — около 20 гамм. В печени около 5 и 6 гамм, в почках около 14 гамм, в сердце около 27 и 5 гамм, в селезенке около 19 и 40 гамм соответственно. Мышцы оказались наиболее бедным источником этого вещества: они содержат около 1 гаммы инозита на 1 г ткани (15).

Инозит в естественных источниках находится преимущественно в комбинированной форме. В растениях он представлен главным образом в виде кальциевой соли инозит-фосфорной кислоты (8). Из гидролизатов соевых бобов выделен фосфолипид, содержащий 16% инозита (16, 17). Фосфатиды туберкулезных бацилл богаты инозитом (18). Из головного мозга также был получен новый фосфолипид, содержащий инозит (19, 20).

5. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНОЗИТА

Широкое распространение инозита в клетках растительного и животного происхождения позволяет предполагать, что он необходим для жизнедеятельности самых разнообразных видов организмов. Действительно, в притоке инозита из внешней среды нуждаются как многие виды микроорганизмов, так и животные формы.

Культурные расы дрожжей, воспитываемые на очищенных питательных средах, не могут осуществлять нормального роста. При добавлении же биотина в комбинации с инозитом обеспечивается хороший рост культуры (11). Один инозит без биотина не оказывает положительного действия на рост дрожжей. Биотин же без инозита, хотя и стимулирует рост культуры, но в значительно меньшей степени, чем в комбинации с инозитом.

Подобного же характера явление наблюдается в культурах некоторых видов грибов. Так, рост *Nematospora gossypii* очень слабо повышается при добавлении одного из трех веществ: инозита, тиамина или биотина. Комбинация же инозита с биотином дает резкий эффект, который становится еще более при добавлении тиамина (21, 22). Рост *Melanconium betulinum* стимулируется комбинацией биотина с тиамином. При добавлении же третьего фактора — инозита — рост достигает максимального предела, обычно наблюдающегося при введении в питательную среду цельного экстракта из дрожжей. Однако *Rhizopus* в отсутствии тиамина на 50% повышает накопление сухого вещества при введении в питательную среду одного инозита (22). В то же время ряд форм микроорганизмов способен осуществлять

биосинтез инозита. Дикie дрожжи (11), а также такие формы, как *Saccharomyces mandshuricus* и *Zygosaccharomyces mandshuricus*, не нуждаются в присутствии инозита в питательной среде (22).

Многие бактерии (28) и грибки (23) синтезируют инозит подобно высшим растениям, причем микроорганизмы и растения выделяют его в субстрат (24). Установлено также, что среди животных организмов эмбрион курицы, повидимому, способен синтезировать инозит. Об этом свидетельствует следующий факт: в процессе инкубации содержание инозита в яйце увеличивается приблизительно в шесть раз (34).

Отсутствие инозита в пище млекопитающих животных: мышей и крыс приводит к развитию авитаминоза, характеризующегося специфическими симптомами. У молодых мышей наблюдается задержка роста и потеря шерстного покрова (6—8). У крыс наблюдается состояние, так называемое «очкастые глаза», характеризующееся выпадением шерсти вокруг глаз и задержкой роста. Рост тела и рост волос восстанавливаются в течение 10—14 дней выдaчей животным инозита (25).

При одновременном недостатке инозита и *p*-аминобензойной кислоты крысы погибают через 5—6 недель опыта при явлениях потери координации движения, спазм конечностей и полного ослепления в связи с разрывом глазного яблока (26). При недостатке же только одного инозита через 5 недель опыта животные начинают сидеть, у них развивались типичные признаки авитаминоза, как-то: «очкастые глаза» и поражение глазного яблока. Локомоторная инкоординация выявляется меньше, чем у животных, страдающих от одновременного недостатка двух витаминов: инозита и *p*-аминобензойной кислоты (26).

Было показано, что введенная животным в различных дозах *p*-аминобензойная кислота может путем стимуляции или задержки роста бактерий, населяющих кишечник, привести к недостаточности инозита (27), который синтезируется кишечной флорой (28).

При воспитании крыс на искусственной диете, содержащей весь комплекс витаминов В, включая холин, наблюдается ожирение печени, характеризующееся наличием большого количества холестерина. Повышение доз холина давало незначительный эффект, в то время как скормливание инозита предохраняло от развития этого явления (29).

Волосы человека содержат меньше инозита, чем волосы животных, питающихся полноценной пищей. Особенно низкий уровень содержания инозита в волосах человека был установлен при явлениях прогрессирующего облысения (30).

6. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИНОЗИТА

Специфичность биологического действия *i*-инозита преимущественно изучалась на культурах микроорганизмов. Было показано, что стереоизомеры инозита и его метиловый эфир не активны так же, как и кверцит (31).

Неактив
алкоголи:
циклически
реоизомеры
мулирует
являют ни
В то ж
что инози
ном (каль
ты) (7), ген
сой (33) ил
Из пере
следует, чт
высока.

7. П

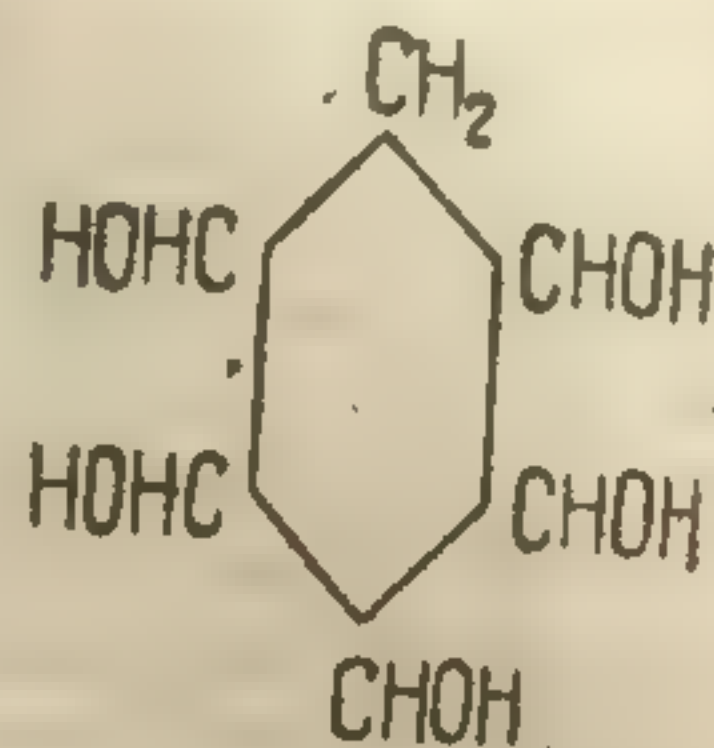
Некото
нуждаются
Необхо
перимента
(25, 26). М
новлена, н
циона изл
на крыс о
животное.
Потреб
еще не из

1. P a
2. V.
3. W i
4. L u
5. E a
6. W c
7. W c
8. W c
9. Ч и
1931.
10. W
47, 2082,
11. K
12. W
M c M a h
13. N
14. R
15. E
The unive
the microb

Неактивными оказались также полиатомные и алифатические спирты: *l*-арабит, адонит, дульцит, *d*-сорбит, *d*-маннит, так же как циклические спирты: *l*-инозит и суллит (стереоизомеры *i*-инозита) (32). Только *i*-инозит стимулирует рост дрожжей, его же эфиры не проявляют никакого действия (33).

В то же время испытание на мышах показало, что инозит может быть успешно заменен фитином (кальциевая соль инозитфосфорной кислоты) (7), гексоацетатом инозита и липидами из бобов сои (33) или из головного мозга (19).

Из перечисленных, пока еще немногих, данных следует, что специфичность биологического действия *i*-инозита очень высока.



Кверцит

7. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ИНОЗИТЕ

Некоторые расы культурных дрожжей в отличие от диких дрожжей нуждаются в инозитах (11), так же как и некоторые виды грибов (21, 22).

Необходимость притока инозита с пищей для животных форм экспериментально установлена только в отношении мышей (6—8) и крыс (25, 26). Минимальная доза инозита для этих видов животных не установлена, но было показано, что включение 10 мг инозита на 100 г рациона излечивает мышей от авитаминоза, в то время как то же действие на крыс оказывает ежедневная доза инозита, равная 10 мг на каждое животное.

Потребность в притоке инозита других видов животных и человека еще не изучена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pasteur L., C. r. Acad. Sci (Paris.), 73, 1419, 1871.
2. V. Liebig J., Ann. de Chim. et Physique. 23. 5. 1871.
3. Wildiers E., La Cellule, 18, 313, 1901.
4. Lucas G. H. W., J. Physic. Chem., 28, 1180, 1924.
5. Eastcott E. V., J. Physic. Chem., 32, 1094, 1928.
6. Woolley D. W., J. Biol. Chem., 136, 113, 1940.
7. Woolley D. W., Science, 92, 384, 1940.
8. Woolley D. W., J. Biol. Chem., 139, 29, 1941.
9. Чичибабин А. Е., Основные начала органической химии, Госиздат 1931.
10. Wieland H. und Wishart R. S., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch. 47, 2082, 1914.
11. Kōgl F., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 68, 16, 1935.
12. Williams R. J., Stout A. K. Mitchell H. K. and Mc Mahan J. R., Univ. Texas Publication No 4137, 27, 1941.
13. Nelson E. K. and Keenan G. L., Science, 77, 561, 1933.
14. Rosenberger F., Z. physiol. Chem., 64, 341, 1910.
15. Evans E. A., Jr., The biological action of the vitamins. A symposium. The university of Chicago press. 1944. Williams R. J. Pantotenic acid and the microbiological approach to the study of vitamins. p. 120.

16. Klenk E. und Sakai R., Z. physiol. Chem., 258, 33, 1939.
17. Woolley D. W., J. Biol. Chem., 147, 581, 1943.
18. Anderson R. J., J. Am. Chem. Soc., 52, 1607, 1930.
19. Folch J. and Woolley D. W., J. Biol. Chem., 142, 963, 1942.
20. Folch J., J. Biol. Chem., 146, 35, 1942.
21. Fries N., Symbolae botanicae Upsalienses, III, Bd 2, 1938.
22. Schopfer W. H., Plants and vitamins: Chronica Botanica Comp., U. S. A., 1943.
23. Kögl F. und Fries N., Z. physiol. Chem., 249, 93, 1937.
24. Yoshida R. K., Soil. Sci., 50, 81, 1940.
25. Pavcek P. L. and Baum H. M., Science. 93, 502, 1941.
26. Martin G. J., Am. J. Physiol., 136, 124, 1942.
27. Martin G. J. and Ansbacher S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 48, 118, 1941.
28. Woolley D. W., Am. Soc. Bact. Baltimore. Цит. по Martin G., Am. J. Physiol., 136, 124, 1942.
29. Gavin G. and McHenry E. W., J. Biol. Chem., 139, 485, 1941.
30. Novak L. J. and Bergeim O., J. Biol. Chem., 155, 283, 1944.
31. Lash Miller W., J. Chem. Education 7, 257, 1930.
32. Kögl F. und van Hasselt W. Цит. по Schopfer W. H., Plants and vitamins, 1943.
33. Woolley D. W., J. Nutrition, 21, Suppl., 17, 1941.
34. Snell E. E. and Quarles E., J. Nutrition, 22, 483, 1941.

ВО

1. ИСТОРИЯ

В 1924

и независи
поджелудо
ние печени
достаточно
мальных з
поджелудо
вание свеж
предохран
железы бы
действием.
креатизиро
чим в же
этого вопр
зал, что ал
холина. В
у крыс на
жира, раз
может быт

Перечи
исследован
пределени
ному в 19
добавочны
развиваетс
был подтв
хем с со
щенной ст
Гриф
держанием
дегенераци
нарушени
крысят.

Г Л А В А XI

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ КОМПЛЕКСА В

Холин

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИННЫХ СВОЙСТВ ХОЛИНА

В 1924 г. Аллан, Воуи, Маклид и Робинзон (1) и независимо от них Фишер (2) установили, что после удаления поджелудочной железы у собак развивается резко выраженное ожирение печени, несмотря на постоянное введение в организм животных достаточных доз инсулина. Количество жирных кислот в печени у нормальных здоровых собак достигает не более 2,5%, после же удаления поджелудочной железы этот процент повышается до 25—40. Скармливание свежей ткани поджелудочной железы подопытным животным предохраняло от ожирения печени. Однако ткань поджелудочной железы была не единственным источником веществ, обладавших таким действием. Желток куриного яйца также предохранял печень депанкреатизированных собак от ожирения (3, 4), что было объяснено наличием в желтках лецитина. Тщательный экспериментальный анализ этого вопроса, проведенный Бестом и сотрудниками (5, 7), показал, что активность лецитина обусловлена наличием в его структуре холина. В 1932 г. Бест и Хунтсмен (6) установили, что у крыс на диете, бедной холином, но содержащей высокий процент жира, развивается резко выраженное ожирение печени, которое может быть устранено выдачей соответствующих доз холина.

Перечисленные эксперименты послужили началом многочисленных исследований, направленных к изучению роли холина в обмене и распределении в организме жиров и привели к выводу, сформулированному в 1938 г. Бестом и Ридоут (8), что холин является добавочным пищевым фактором, в отсутствии которого у животных развивается специфическое нарушение жирового обмена. Этот вывод был подтвержден последующими исследованиями. Так, Эльвехем с сотрудниками (9) показал, что содержание щенков на пище, очищенной от холина, ведет к полной потере аппетита и к депрессии роста.

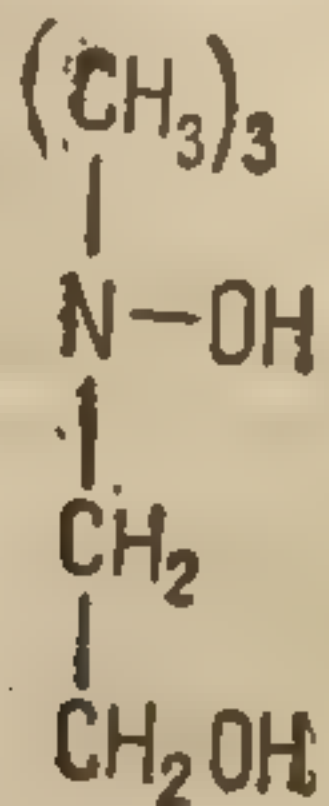
Гриффитс (10) нашел, что у молодых крыс на рационе, не содержащем холина, наблюдается ожирение печени и геморрагическая дегенерация почек. Шур (11) наблюдал при отсутствии холина в пище нарушение лактации у самок крыс, ведущее к гибели новорожденных крысят.

Джукс (12, 13) в свою очередь показал, что холин необходим для осуществления роста и предохранения от развития перрозиса у цыплят и утят, а по данным Абботт и Де Мастерса (14) для продукции яиц курами.

Перечисленные результаты исследований послужили основанием для причисления холина к категории витаминов, в частности, к витаминам комплекса В (21—23). Однако некоторые авторы считают, что холин не следует относить к категории витаминов, так как он необходим не только для трансформации энергии и регуляции процессов метаболизма в организме, но и сам может являться источником энергии или пластическим элементом в образовании клеточных структур. В связи с этим Розенберг (15) предложил для подобного типа веществ новый термин: «витагены», к числу которых он относит, кроме холина, некоторые аминокислоты и некоторые жирные кислоты.

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ХОЛИНА

В 1862 Штрекер (24) опубликовал исследования по составу желчи свиньи. Он изолировал из желчи вещества, обладающие свойствами фосфолипидов, из которых было выделено неизвестное сильное основание, названное автором холином. Структура холина была изучена также в прошлом столетии. Холин представляет собой аминоалкоголь следующего строения:



Чистый холин — бесцветное тело сиропообразной консистенции. Он обладает резко выраженной щелочной реакцией, очень гигроскопичен, хорошо растворим в воде и алкоголе и совершенно нерастворим в эфире. Он является важнейшей составной частью

лецитина. Известен ряд методов синтеза холина.

3. СТАНДАРТЫ ХОЛИНА

Никаких единиц биологического действия для холина не установлено. Холин потребен животным в относительно больших количествах, суточные дозы измеряются десятками мг и варьируют, в зависимости от вида животных и концентрации нейтральных жиров и холестерина в пище, в пределах от 35—50 мг на килограмм веса тела (16—18).

4. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ХОЛИНА

Богатыми источниками холина являются: желчь (24), желток яйца (содержит около 9% лецитина), головной мозг, а также многочисленные другие продукты животного и растительного происхождения, содержащие, подобно желтку яйца, различные изомеры лецитина и других фосфолипидов, составной частью которых является холин (19, 20).

Свежее молоко
чество холина
молоке (25).

Недостаток
cus bacillus)
тельности ра
распростране
ставной части
обходимости

Несколько
животных ор
животных, к
ские свинки
притока холи
животных пр
34—37) и к
синтезом аце
нарушению л
лодых живот

Все эти
холина в тка
более или ме
вызванной н
лина, чем у
наличием би
веществ, не
видимому, д
переходит в
лина, необх
условиях н
(16).

Патологи
у молодых
тиамина, р
биновой ки
ного экстра
и благоотво
У молод
и приобрел
ковых пери
имеет место
в капсуле
клубочков
(44, 45).
Острота
кормлении

Свежее молоко коровы содержит 149 мг холина в литре. Это количество холина сохраняется в сгущенном, кислом и свежем высушенном молоке (25).

5. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХОЛИНА

Недостаток холина в питательной среде бактерий (*Pneumococcus bacillus*) (26) лимитирует рост культуры. Роль холина в жизнедеятельности растительных организмов не изучена, однако широкое распространение в растительных тканях и клетках холина, как составной части фосфолипидов, косвенным образом свидетельствует о необходимости его присутствия для осуществления процессов жизни.

Несколько лучше изучен вопрос о роли холина в жизнедеятельности животных организмов. Экспериментально показано, что такие виды животных, как куры, утки (12—14, 27—30), крысы (6, 10, 11), морские свинки (31), кролики (31, 32) и собаки (9, 33) требуют постоянного притока холина с пищей. Отсутствие холина в диете у млекопитающих животных приводит к ожирению и циррозу печени (8, 10, 31, 32, 34—37) и к депрессии функции п. *vagus* (38) в связи с недостаточным синтезом ацетилхолина, к геморрагической дегенерации почек (10, 39), нарушению лактации (11) и в некоторых случаях к развитию у молодых животных параличей (11, 40).

Все эти патологические явления протекают на фоне присутствия холина в тканях подопытных животных, где его концентрация остается более или менее постоянной (41). Например, в почках при геморрагии, вызванной недостатком холина в пище, было найдено даже больше холина, чем у контрольных животных (42). Это явление объясняется наличием биосинтеза холина в организме животных при поступлении веществ, необходимых для этой цели (см. ниже). Но синтез этот, по видимому, дает ограниченное количество вещества, которое целиком переходит в связанное состояние (фосфолипиды). Свободного же холина, необходимого для обмена жира в печени, по видимому, при этих условиях недостаточно. Избыток холина должен притекать с пищей (16).

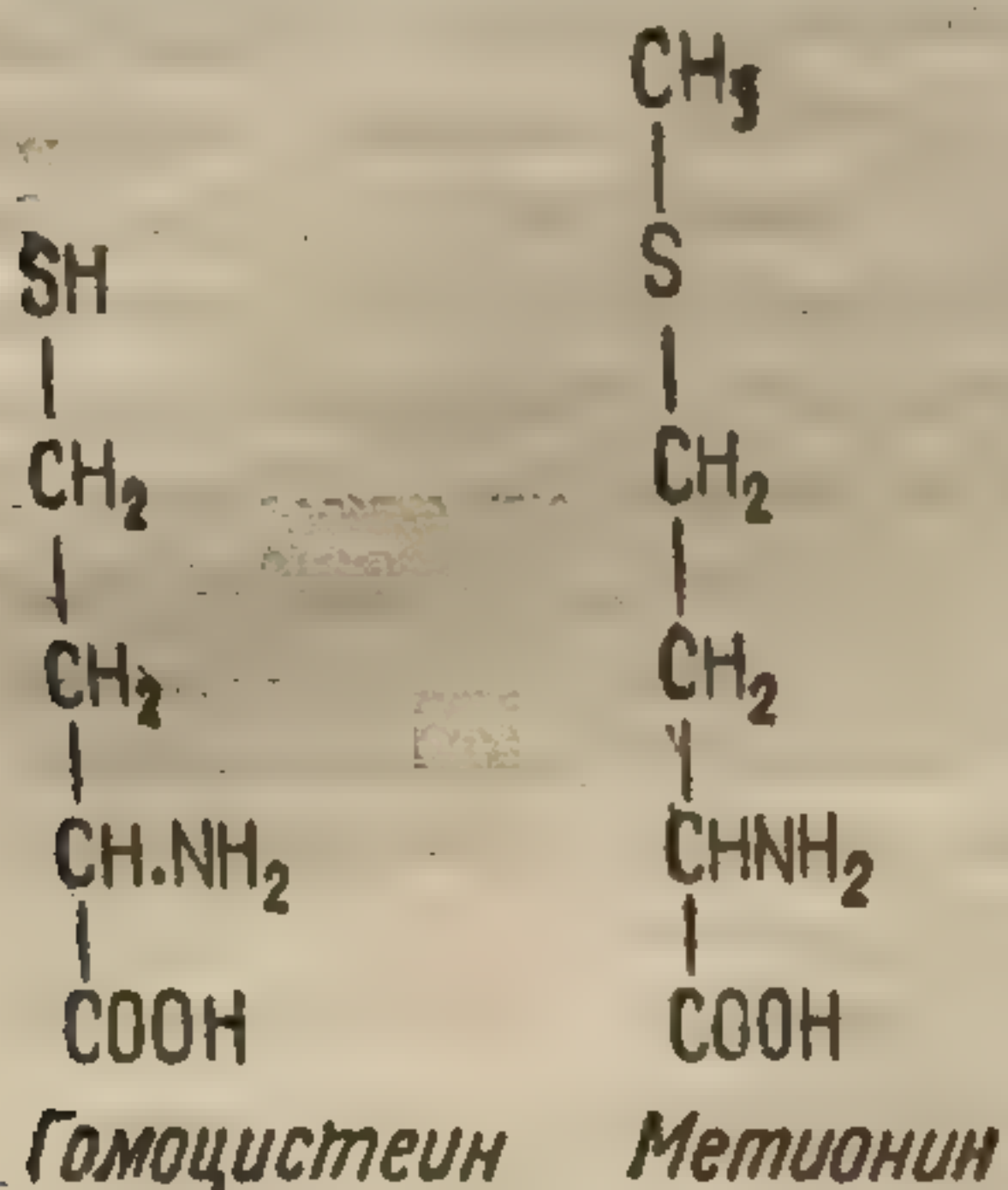
Патологические явления в почках, так же как и ожирение печени, у молодых крыс не устраняются введением в диету солей магния, тиамина, рибофлавина, пиридоксина, пантотеновой кислоты, аскорбиновой кислоты, витамина К, витамина Р, биотина, инозита или водного экстракта из печени (20, 43). Только холин оказывает быстрое и благотворное действие.

У молодых крыс, лишенных холина, почки увеличиваются в объеме и приобретают темнокрасный цвет, что объясняется гиперемией корковых периферических капилляров и сосудов капсулы. Кроме того, имеет место геморрагия, которая локализуется преимущественно в капсуле и по краю коркового слоя. Кровеносные сосуды почечных клубочков и других частей органа сохраняются нормальными (44, 45).

Острота патологического процесса значительно возрастает при кормлении животных рационом, не только очищенным от холина,

но и бедным по содержанию аминокислоты метионина. В этом случае геморрагия имеет место не только в почках, но и в легких, надпочечниках, в глазах и других органах, причем все подопытные животные погибают (46).

Перечисленные патологические явления в организме подопытных крыс устраняются хлористым холином. Выдача этого вещества по



1—2 мг ежедневно ведет к восстановлению нормальной структуры и функции почек, повышение же доз до 4—6 мг в сутки полностью устраняет ожирение печени (47, 48).

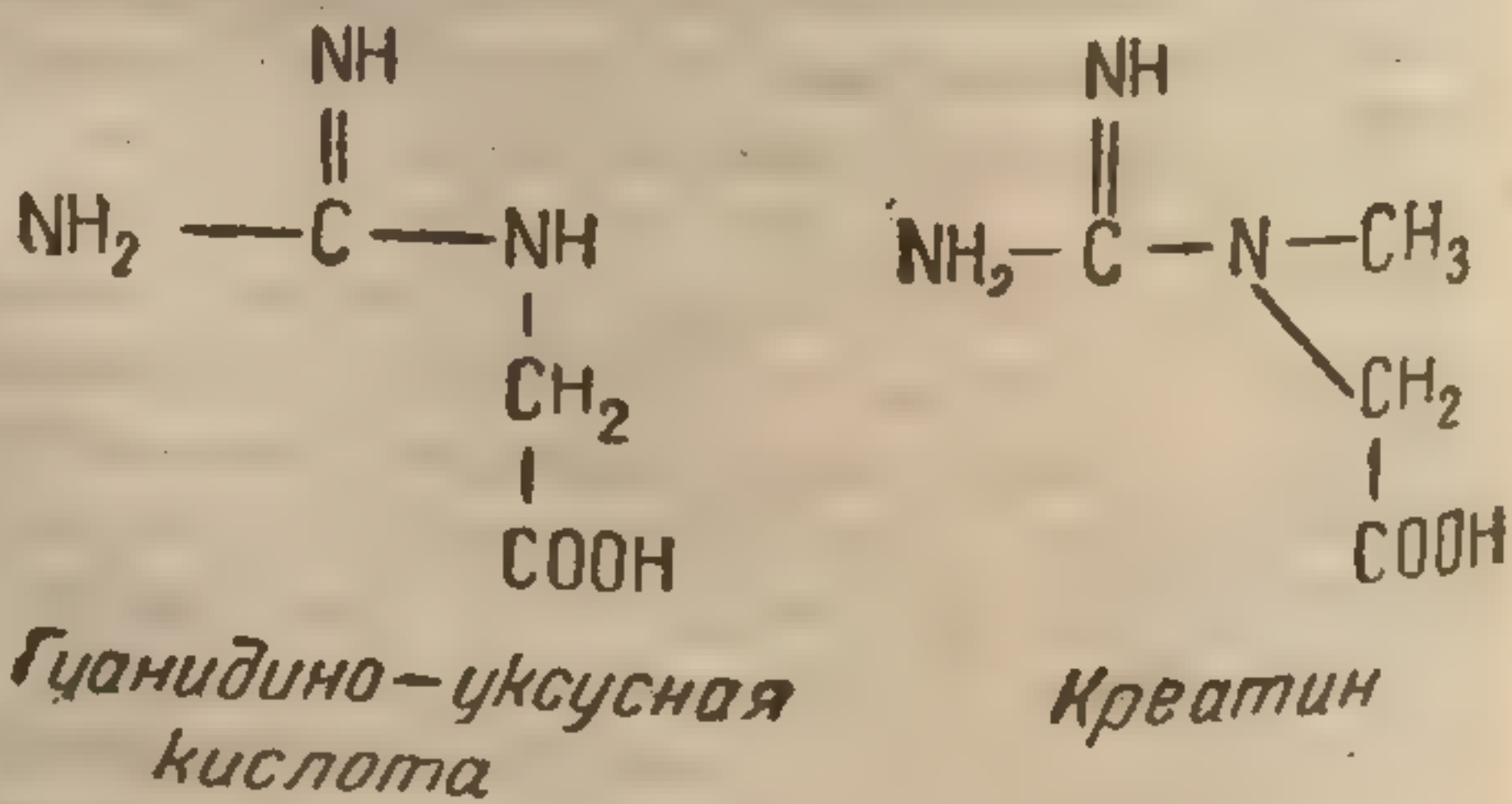
Биологическую активность холина Дю Винье и сотрудники (49—52) объясняют наличием в нем специфической легко передаваемой метильной группы, играющей важную роль *in vivo* в процессе синтеза метионина из гомоцистеина и холина. Авторы показали, что добавление холина к диете, содержащей гомоцистеин, но очищенной от метионина, стимулирует рост молодых крыс в связи

с образованием необходимого для организма метионина из гомоцистеина. Этот процесс совершается путем передачи метильной группы холина гомоцистеину.

Тем же путем, по-видимому, происходит синтез креатина *in vivo*, когда присутствующий холин передает метильную группу гуанидиноуксусной кислоте.

Производные холина, лишенные специфической метильной группы, не обеспечивают роста молодых крыс на диете, очищенной от метионина, но содержащей гомоцистеин. Однако многие из них обладают подобно холину липотропным действием и защищают почки от геморрагической дегенерации (49, 53). Следовательно, разнообразные стороны биологической активности холина нельзя объяснить только тем, что это вещество является донатором метильной группы.

Липотропное действие холина, по-видимому, связано с его участием в синтезе фосфолипидов. Биосинтез фосфолипидов, совершающийся в печени с определенной скоростью, должен вести к быстрому освобождению ткани печени от накопившихся в ней жирных кислот, так как при образовании одной молекулы фосфолипида связываются две молекулы жирных кислот. Фосфолипиды же быстро эвакуируются



из печени, в связи с чем совершается разгрузка печени от жирных кислот. Вероятно, торможение этого процесса, наблюдающееся при недостатке холина в пище, является условием, ведущим к сильному замедлению использования жирных кислот и, в связи с этим, к ожирению печени. Ожирение же подавляет ряд функций печени, что в свою очередь еще более способствует отложению жирных кислот в ткани этого органа (16).

Повышение синтеза фосфолипидов в печени действительно наблюдается под действием холина. Так, у крыс, на пище, богатой жирами, получающих холин, синтез фосфолипидов печени повышался по сравнению с контролем на 40—50%, причем степень повышения этого синтеза находится в прямой зависимости от доз введенного холина (54—56).

Токер и Экштейн (57) показали, что добавление метионина к диете, очищенной от холина, понижает отложение жира в печени подопытных животных и уменьшает их потребность в холине. Это явление было объяснено тем, что содержащаяся в структуре метионина метильная группа используется организмом для синтеза холина. В экспериментах с метионином, содержащим в метильной группе тяжелый водород, и с этиламином, содержащим тяжелый азот, было установлено, что возникающий путем биосинтеза холин содержит в себе тяжелый водород и изотоп азота. Этот факт свидетельствует об участии метильных групп метионина и этиламина в синтезе холина, происходящем в организме (52). Следовательно, липотропное действие метионина обусловлено не прямым его участием в жировом обмене в печени, а через посредство образования холина.

6. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ХОЛИНА

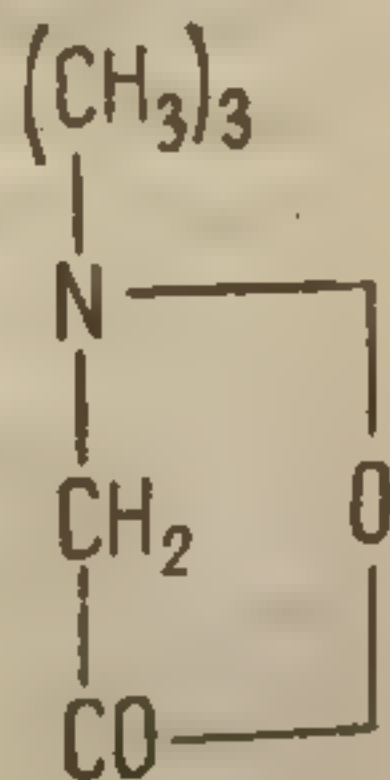
Многочисленными опытами установлено, что не только холин, но и ряд его аналогов обладает биологической активностью.

Дю Вилье с сотрудниками (49) показал, что такое соединение как триэтилхолин, не являющееся донатором метильной группы, не обеспечивает *in vivo* конверсии гомоцистеина в метионин. Однако было установлено, что это вещество защищает крыс, лишенных притока с пищей холина, от ожирения печени и от развития геморрагической дегенерации почек (39, 53).

Таким образом, при изучении специфичности биологического действия аналогов холина необходимо учитывать их активность как донаторов метильной группы и как веществ, обладающих липотропным действием.

Источниками метильной лабильной группы, помимо холина, являются соли холина (хлористый холин), бетаин (см. формулу), его альдегид (58, 59) и аминокислота метионин (57, 60). Эфиры холина не активны в этом отношении (58).

Все перечисленные активные вещества обладают также липотропным действием, причем в данном отношении специфичность выражена



Бетаин

в значительно меньшей степени. Так, дериваты холина, содержащие алкильные группы, метил- и диэтил-гомологи (53), арсенохолин (58, 61), не обеспечивают роста крыс на диете, очищенной от холина и содержащей гомоцистеин, но они, подобно холину, обладают липотропным действием и защищают животных от геморрагии почек (53, 62, 63). Однако имеется некоторая разница в биологическом действии аналогов холина на млекопитающих животных и на птиц.

Так, холин, арсенохолин и моноэтилхолин обладают и липотропным действием на крыс и действием против перозиса у цыплят; бетаин, альдегид бетаина и некоторые другие вещества, будучи активными на крысах, не устраняют развитие перозиса у цыплят (27) (см. табл.).

Биологическая активность аналогов холина при испытании на цыплятах

[По Джуксу и Уелх, 1942] (27)

Вещество	Активность	
	предохранение от перозиса	стимуляция роста
Холин	исключительное действие	исключительное действие
Арсенохолин	то же	хорошее действие
Моноэтилхолин	то же	то же
Диэтилхолин	то же	не активен
β -Метилхолин	умеренное действие	не активен
Бетаин	не активен	слабо активен
Бетаин-альдегид	то же	то же
Триэтилхолин	то же	не активен
α, α -Диметил-холин	то же	то же

Как указано выше, аминокислота метионин в известной степени способна заменить холин, будучи используемой с целью устранения ожирения печени и геморрагии почек (57, 60). Эта липотропная активность метионина обусловлена не прямым его действием на жировой обмен в печени, а через посредство образующегося холина из метильной группы метионина и этиламина (52).

7. ИНГИБИТОРЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ХОЛИНА

Б и с т о н и Ч а н н о н (64) обнаружили, что добавление к диете, очищенной от холина, аминокислоты цистина обостряет все симптомы цистина для восстановления здоровья у подопытных животных требуются повышенные дозы холина. Следовательно, цистин обладает действием диаметрально противоположным по сравнению с метионином (57). Возможно, что это действие избытка цистина обусловлено его депрессирующим влиянием на функцию печени (16), а не непосредственным взаимодействием с холином.

8. ПОТ
Потребно
торых видах
питающих ж
дневная доза
грамм веса
В среднем
чтобы предо
животных,
веса тела (1
Холин м
повышенны
Доказан
(крыс) осу
цистеина в

1. All a
- son W. L
2. Fis
3. Her
4. Her
5. Bes
75. 56, 1932
6. Bes
7. Bes
- siol., 101, 7
8. Bes
9. Sch
- Proc. Soc. B
10. Gr
11. Su
12. Ju
13. Ju
14. A
- 1940.
15. R
- science Pu
16. K
17. C
- J., 32, 13
18. E
19. Ч
20. E
- The univer
21. K
22. G
23. S
- p. 395.
24. S
25. H
26. H
27. J

8. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ХОЛИНЕ

Потребность в постоянном притоке холина установлена на некоторых видах бактерий (26) и сравнительно хорошо изучена на млекопитающих животных и птицах. Для молодых крыс (17) требуется дневная доза не менее 10 мг холина, для собак (33) около 35 мг на килограмм веса тела и для цыплят (14) необходимо около 75 мг ежедневно. В среднем количество холина, которое должно содержаться в пище, чтобы предохранить от развития ожирения печени для разных видов животных, должно составлять от 35 до 50 мг и более на килограмм веса тела (16).

Холин может быть заменен в диете его активными аналогами или повышенным содержанием аминокислоты метионина.

Доказано, что при поступлении метионина в организм животных (крыс) осуществляется биосинтез холина (52) путем конверсии гомоцистеина в холин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allan F. N., Bowie D. J., Macleod J. J. and Robinson W. L., Brit. J. Exp. Path., 5, 75, 1924.
2. Fischer, Am. L. Physiol., 67, 634, 1924.
3. Hershey J. M., Am. J. Physiol., 93, 657, 1930.
4. Hershey J. M. and Soskin, Am. J. Physiol., 98, 74, 1931.
5. Best C. H. Hershey J. M. and Hunstman M. E., J. Physiol., 75, 56, 1932.
6. Best C. H., and Hunstman M. E., J. Physiol., 75, 405, 1932.
7. Best C. H., Hershey J. M. and Hunstman M. E., Am J. Physiol., 101, 7, 1932.
8. Best C. H. and Ridout J. H., Am. J. Physiol., 122, 67, 1938.
9. Schaefer A. E., McKibben J. M., and Elvehjem C. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 47, 365, 1941.
10. Griffith W. H. and Wade N. J., J. Biol. Chem., 131, 567, 1939.
11. Sure B., J. Nutrition, 19, 71, 1940.
12. Jukes T. H., J. Biol. Chem., 134, 789, 1940.
13. Jukes T. H., J. Nutrition, 20, 445, 1940.
14. Abbott O. D. and De Masters C. U., J. Nutrition. 19, 47, 1940.
15. Rosenberg H. R., Chemistry and physiology of the vitamins. Interscience Publishers, Inc. N. Y., 1945.
16. Капланский С. Я., Усп. совр. биол., т. 27, вып. 3, 312, 1944.
17. Channon H. J., Loach J. V. and Tristram G. R., Biochem. J., 32, 1322, 1938.
18. Entenman C. and Chaikoff I. L., J. Biol. Chem., 138, 477, 1941.
19. Чичибабин А. Е., Основные начала органической химии. ГИЗ, 1931.
20. Evans E. A., Jr., The biological action of the vitamins. A Symposium, The university of Chicago press. 1944. Griffith W. H., Choline, p. 169.
21. King C. G., Ann. Rev. Biochem., 8, 371, 1939.
22. György P. and Goldblatt H., J. Exp. Med., 72, 1, 1940.
23. Sherman H. C., Chemistry of Food and Nutrition, New York, 1941 p. 395.
24. Strecker A., Ann. Chem., 123, 353, 1862.
25. Hodson A. Z., J. Nutrition, 29, 137, 1945.
26. Rane L. and Subbarow Y., J. Biol. Chem., 134, 455, 1940.
27. Jukes T. H. and Welch A. D., J. Biol. Chem., 146, 19, 1942.

28. Jukes T. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 46, 155, 1941.
29. Hogan A. G., Richardson L. R., Patrik H. and Kemster H. L., J. Nutrition, 21, 327, 1941.
30. Hegsted D. M., Mills R. C., Elvehjem C. A. and Hart E. B., J. Biol. Chem., 138, 459, 1941.
31. Spellberg M. A. and Keeton R. W., Am J. Med. Sci., 200, 688, 1940.
32. Rich A. R. and Hamilton J. D., Bull. Johns Hopkins Hosp., 66, 185, 1940.
33. Entenman C. and Chaikoff I. L., J. Biol. Chem., 138, 477, 1941.
34. Blumberg H. and Grady H. G., Proc. Am. Soc. Biol. Chem., april, 1941.
35. Blumberg H. and McCollum E. V., Science, 93, 598, 1941.
36. Doff F. S., Sebrell W. H. and Lillie R. D., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 48, 228, 1941.
37. Chaikoff I. L. and Conner C. L., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 43, 638, 1940.
38. Solandt D. J. and Best C. H., Nature. 144, 376, 1939.
39. Patterson J. M. and McHenry E. W., J. Biol. Chem., 145, 207, 1942.
40. György P. and Eckardt R. E., Biochem. J., 34, 1143, 1940.
41. Jacobi H. P., Baumann C. A. and Meek W. J., J. Biol. Chem., 138, 571, 1941.
42. Jacobi H. P. and Baumann C. A., J. Biol. Chem., 142, 65, 1942.
43. Griffith W. H. and Mulford D. J., J. Nutrition, 21, 633, 1941.
44. Christensen K., J. Biol. Chem., 133, XX, 1940.
45. György P. and Goldblatt H., J. Exp. Med., 72, 1, 1940.
46. Engel R. W. and Salmon W. D., J. Nutrition, 22, 109, 1941.
47. Griffith W. H. and Wade N. J., J. Biol. Chem., 132, 627, 1940.
48. Griffith W. H. and Mulford D. J., J. Am. Chem. Soc., 63, 929, 1941.
49. Du Vigneaud V., Chandler J. P., Moyer A. W. and Kerpel D. M., J. Biol. Chem., 131, 57, 1939.
50. Du Vigneaud V., Chandler J. P., Cohn M. and Brown G. B., J. Biol. Chem., 134, 787, 1940.
51. Du Vigneaud V., Chandler J. P. and Moyer A. W., J. Biol. Chem., 139, 917, 1941.
52. Du Vigneaud V., Cohn M., Chandler J. P., Schenck J. R. and Simmonds S., J. Biol. Chem., 140, 625, 1941.
53. Welch A. D., J. Biol. Chem., 137, 173, 1941.
54. Perlman I. and Chaikoff I. L., J. Biol. Chem., 127, 211, 1938.
55. Perlman I. and Chaikoff I. L., J. Biol. Chem., 128, 735, 1939; 130, 539, 1939.
56. Perlman I., Stillman and Chaikoff I. L., J. Biol. Chem., 133, 651, 1940; 135, 259, 1940.
57. Tucker H. F. and Eckstein H. C., J. Biol. Chem., 121, 479, 1937.
58. Welch A. D. and Welch M. S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 39, 7, 1938.
59. Carter H. E. and Melville D. B., J. Biol. Chem. 133, 109, 1940.
60. Tucker H. F. and Eckstein H. C., J. Biol. Chem., 126, 117, 1936.
61. Welch A. D., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 35, 107, 1936.
62. Channon H. J. and Smith J. A. B., Biochem. J., 30, 115, 1936.
63. Channon H. J., Platt A. P. and Smith J. A. B., Biochem. J., 31, 1736, 1936.
64. Beeston A. W. and Channon H. J., Biochem. J., 30, 280, 1936.

МАЛ

К группе
ряд веществ
млекопитающ
ченными вит
источниках,

Вилли
удалось обн
ния фактор
бей. Из при
нии голубе
рационом, с
известных в
ного веса и
щевой факт
ных в то в
вещество о
сравнению
звано вита
держание
ником от
при 60° С
витамином
Было
ния голу
Химич
физикс-у
одна

ГЛАВА XII

МАЛО ИЗУЧЕННЫЕ ВИТАМИНЫ КОМПЛЕКСА В

К группе мало изученных витаминов комплекса В можно отнести ряд веществ в числе около 15, жизненно необходимых для птиц или млекопитающих животных, не идентифицированных с хорошо изученными витаминами комплекса В, но найденных в естественных источниках, богатых этим комплексом.

1. ВИТАМИН В₃

Виллиамс и Уотерман (1) в 1928 г. сообщили, что им удалось обнаружить в дрожжах очень неустойчивый против нагревания фактор, необходимый для поддержания веса тела и здоровья голубей. Из приведенных авторами данных было видно, что при кормлении голубей полированным рисом или синтетическим, очищенным рационом, содержащим все необходимые компоненты, кроме комплекса известных витаминов В, птицы требовали для восстановления утраченного веса и для сохранения его на нормальном уровне еще новый пищевой фактор, легко отличимый по ряду признаков от всех известных в то время витаминов, в том числе от витаминов В₁ и В₂. Это вещество оказалось еще более неустойчивым против нагревания по сравнению с витамином В₁ и тем более витамином В₂. Оно было названо витамином В₃. Сушка дрожжей при 20° заметно понижала содержание в них витамина В₃ (2). Солод был найден хорошим источником открытого фактора. Но экстракт, приготовленный из солода при 60° С, практически лишен витамина В₃ и в то же время богат витамином В₁.

Было доказано, что витамин В₃ необходим не только для питания голубей, но и для цыплят (2).

Химическая природа витамина В₃ совершенно не изучена. По своим физико-химическим свойствам он сходен с пантотеновой кислотой, однако идентичность этих двух веществ не доказана.

Распределение витамина В₃ в естественных продуктах
[По Эдди, Гурин и Кересцези, 1930] (2)

Продукт	Кол-во цыплят	Дневная доза (продукты в граммах)	Наличие витамина В ₁ в экспериментальном рационе	Средний вес птиц		Общее измен. веса	Средн. измен. веса в день	Примечание
				в начале опыта	в конце опыта			
Печень быка	3	5	присутствует	83,4	89,5	+ 6,1	+0,38	прекрасный источник вит. В ₃
	3	10	присутствует	89,5	92,1	+ 3,6	+0,36	
	3	10	отсутствует	92,1	84,9	- 7,2	-0,28	
Сырое молоко свежее	4	10	присутствует	75,9	80,0	+ 4,1	+0,26	достаточный источник вит. В ₃
	4	20	присутствует	80,0	81,7	+ 1,7	+0,17	
	4	20	отсутствует	81,7	71,9	-10,2	-0,31	
Сок помидор	4	2	присутствует	80,8	77,9	- 2,9	-0,24	практически лишен витамина В ₃
	4	5	присутствует	77,9	77,6	- 0,3	-0,03	
	4	10	присутствует	77,6	75,9	- 1,7	-0,12	
Сок шпината	4	2	присутствует	78,5	76,4	- 2,1	-0,18	более или менее достаточный ист. вит. В ₃
	4	5	присутствует	76,4	76,1	- 0,3	-0,03	
	4	10	присутствует	76,1	76,1	+ 2,6	+0,18	
Сок картофеля	4	2	присутствует	78,3	78,5	+ 0,2	+0,02	бедный источник вит. В ₃
	4	5	присутствует	76,3	76,3	- 2,2	-0,22	
	4	10	присутствует	76,3	76,3	± 0,0	±0,00	
Зародыши пшеницы	4	1	отсутствует	78,0	82,8	+ 4,8	+0,22	прекрасный источник витаминов В ₁ и В ₂
	2	1	присутствует	68,1	79,7	+ 11,6	+0,45	
	4	2	отсутствует	82,8	100,1	+ 17,3	+0,48	

2. ВИТАМИН В₁

В 1928—29 гг. Ридер (3) приступила к проведению экспериментов по выяснению дневной крысиной дозы витамина В₁ и сравнению ее с глубиной дневной дозы. В этих экспериментах контрольные животные, находившиеся на очищенном от комплекса витаминов В рационе, получали препарат из дрожжей (мармит). Добавление к диете этого препарата обеспечивало молодым крысам нормальный рост в той же самой степени, как и питание естественной диетой, состоящей из зерна,

хлеба, латука и тому рациону вмешательств. Витамин В₁ в нагретом состоянии восстанавливается. Ридер установила, что один фактор термостабильности — это новый витамин В₃. Изучение фактора, что оно при щелочной температуре 120° полностью мин В₁ выдерживается в среде (рН 6), а в водной бане разрушался. В процессе Ридер (4) установила, что настоя кислой среды в растворе не активны. При сравнении экспериментов Амсома и Ридера, не в большей устойчивости по сравнению с этим, витамин В₃ за птичьим витамином В₃. Минерал В₄ может являться левальном, мышечном, атактом (животные не краснеют и в сгорбленном состоянии падают на большом расстоянии, советовать движение вертикально, лений наружным на лапках.

продуктах
0, 2,
Средн. измен.
веса в день
Примечания

+0,38	
+0,36	прекрасный источник вит. В ₁
-0,28	
+0,26	достаточно источник вит. В ₁
+0,17	
-0,31	
-0,24	практически лишен витамина В ₁
-0,03	
-0,12	
-0,18	более менее достаточный источник вит. В ₁
-0,03	
+0,18	
+0,02	бедный источник вит. В ₁
-0,22	
±0,00	
+0,22	прекрасный источник витаминов В ₁ и В ₂
+0,45	
+0,48	

к сравнению ее с
рольные животные
В рационе, полу-
дизте этого препа-
ст в той же самой
стоящей из зерна.

хлеба, латука и т. д. Но рост животных задерживался, если к основному рациону вместо дрожжевого препарата мармита добавлялись препараты витамина В₁ (экстракт Питерса) и В₂ в виде мармита, предварительно нагретого до 120° в течение часа в щелочной среде. Рост мог быть восстановлен добавлением в пищу необработанного мармита. На этом основании Ридер пришла к выводу, что в дрожжевом экстракте, помимо термостабильного витамина В₂ и термолабильного витамина В₁, имеется еще один фактор, неустойчивый против действия высокой температуры. Этот новый витамин был автором предварительно назван витамином В₃. Изучение физико-химических свойств этого вещества показало, что оно при щелочном гидролизе в течение часа при рН 9 и при температуре 120° полностью разрушается, так же как и витамин В₁. Но витамин В₁ выдерживает тот же самый температурный режим в слабо кислой среде (рН 6), а витамин В₃ в этих условиях более чем на 50% подвергается распаду. То же самое явление наблюдалось и при нагревании мармита в водяной бане до 95—97° в течение двух часов: В₁ сохранялся, В₃ разрушался.

В процессе приготовления экстракта витамина В₁ по Питерсу Ридер (4) установила, что новый витамин осаждается из дрожжевого настоя кислой серноокислой ртутью, в то время как витамин В₁ остается в растворе. При помощи экстрагирования осадка удалось получить активный препарат этого витамина, свободный от витамина В₁.

При сравнительном изучении витамина В₃, открытого Ридер в экспериментах на крысах, и витамина В₃, найденного Виллиамсом и Уотерманом в опытах на голубях, было установлено, что эти два вещества не тождественны. Витамин В₃, открытый Ридер, не восстанавливал веса тела подопытных голубей и отличался большей устойчивостью против действия высокой температуры и щелочей, по сравнению с витамином В₃ Вилльямса и Уотермана. В связи с этим, витамин В₃ Ридера (5) был переименован в витамин В₄, а за птичьим термолабильным фактором сохранилось обозначение витамина В₃. В последующих работах (6) было доказано, что авитаминоз В₄ может развиваться и у взрослых крыс, находящихся в соответственных условиях эксперимента. При этом падение веса тела являлось лишь одним из многочисленных симптомов заболевания, среди которых наиболее выделяются: слабость мышц, атактическая походка и потеря координации движения (животные падают преимущественно на левую сторону). У крыс краснеют и распухают лапки и проявляется тенденция сидеть в сгорбленной позе. При выявлении перечисленных признаков прекращается падение веса тела. Если вода и пища помещаются в клетке на большом расстоянии от больных крыс, то животные, пытаясь двигаться, совершают круговые движения. Они не способны контролировать движения своей головы, в связи с чем не могут пить воду из вертикального сосуда. Автор считает, что из всех перечисленных явлений нарушение координации движения является наиболее характерным признаком авитаминоза В₄ наряду с расширением капилляров на лапках между пальцами.

Барнес, О'Бриен и Ридер (6) в течение года переработали около тонны дрожжей с целью получения чистого препарата витамина В₄. Им удалось выделить еще неизвестное вещество в виде бесцветных кристаллов. Анализ дал возможность приписать этому веществу эмпирическую формулу: $C_4H_4N_4 \cdot HCl, \frac{1}{2}H_2O$.

Гидрохлорид этого вещества прекрасно растворялся в воде, он был нерастворим в абсолютном спирте, эфире или ацетоне. Раствор в 20%-ной соляной кислоте выдерживал кипячение в течение часа, но разрушался при кипячении в 10%-ном растворе едкого натра в течение 10 минут. При скармливании авитаминозным крысам по 0,01 мг в день кристаллический препарат обеспечивал полное выздоровление в течение одной недели. Контрольные же животные, как правило, погибали на 10—14-й день после проявления основных симптомов авитаминоза.

Независимо от Ридера, в 1933 г. Кинэн, Клинтон, Эльвем, Харт и Хелпин (7) описали заболевание цыплят, вызванное недостатком в диете какого-то неизвестного фактора. Это заболевание характеризовалось атрофией ножных мышц, нарушением локомоций и приостановкой роста. Фактор, устранявший этот синдром, был найден авторами в печени. Он напоминал по своим свойствам витамин В₄, описанный Ридером (5), в связи с чем было высказано предположение, что охарактеризованное выше заболевание цыплят является авитаминозом В₄. Было описано (8) распределение этого вещества в продуктах и разработан метод биологического испытания (9).

Однако дальнейшее изучение показало (10), что цыплячий витамин В₄, повидимому, идентичен смеси аргинина и глицина, так как эти аминокислоты при скармливании подопытным цыплятам, питавшимся очищенным от витамина В₄ рационом, содержащим 18% казеина, предотвращали развитие симптомов, характерных для авитаминоза В₄. В последующей работе (11) было установлено, что рационы, бедные аргинином и глицином, были также бедны и цистеином (или его заменяющим метионином). В связи с этим было предположено, что синдром авитаминоза В₄ у цыплят обусловлен недостатком этих трех аминокислот. Экспериментальная проверка полностью оправдала это предположение: комбинация трех аминокислот — аргинина, глицина и цистеина — давала наилучший результат в смысле роста и состояния здоровья подопытных цыплят (12). Комбинация этих трех веществ предотвращала также развитие эрозии желудка у птиц (11).

3. ВИТАМИН В₅

Первые сведения о существовании термостабильного и устойчивого против действия щелочей витамина, необходимого для поддержания веса тела голубей, появились в литературе в 1930 г. (13) и были подтверждены в последующие годы (14, 15). Было установлено, что вещество, названное витамином В₅, содержится в зерне пшеницы, в дрожжах и экстрактах из дрожжей. Оно адсорбируется на животный уголь, с которого смывается 50-процентным спиртом. Экстрагиро-

вание угля после адсорбции витамина B_5 0,1N HCl не дает положительного результата: витамин в раствор не переходит. Витамин B_5 выносит автоклавирование. Нагревание до 100°C в растворе 0,5N NaOH не разрушает его. После открытия термостабильных компонентов комплекса В—витамина B_6 и никотиновой кислоты—возник вопрос об идентичности витамина B_5 с вышеуказанными двумя витаминами.

Сравнение биологического действия витамина B_5 с витамином B_6 показало, что последний безусловно оказывает положительное влияние на рост голубей, но полностью заменить витамин B_5 не может (16). Было показано, что никотиновая кислота необходима для жизнедеятельности голубей и что она находится в тех же самых фракциях, получаемых из дрожжей, которые содержат и витамин B_5 (17, 18). Весьма возможно, что витамин B_5 является не чем иным, как никотиновой кислотой, или, может быть, авитаминоз B_5 у голубей представляет собою комплексное явление, возникающее на почве недостатка по крайней мере двух витаминов — B_6 и Р-Р.

4. ВИТАМИН B_7

В 1935 г. (19) были приведены данные в пользу существования «кишечного витамина I, или B_7 », найденного в отрубях риса.

Основным признаком недостатка этого вещества являются нарушения в структуре и функции кишечника. Однако до настоящего времени не опубликовано работ, подтверждающих данные о существовании витамина B_7 .

5. ФАКТОРЫ РОСТА *LACTOBACILLUS CASEI*, ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА, ВИТАМИН B_6 И ВИТАМИН М

В 1940 г. Снелл и Петерсон (20) экспериментально показали, что для роста культур *Lactobacillus casei* требуется какой-то неизвестный фактор, который не может быть заменен в питательной среде рибофлавином, пантотеновой кислотой, никотиновой кислотой или пиридоксином. На основании некоторых химических свойств авторы сочли возможным допустить, что этот ростовой фактор по своей химической природе является пурином.

Стокшэд (21) в 1941 г. получил из печени, путем адсорбции на активированный уголь с последующей элюцией раствором 0,5N NH_4OH в 70-процентном метаноле, очищенный препарат фактора роста *L. casei*. Это вещество обладало свойствами нуклеотида, содержало азот, фосфор и давало положительную реакцию на присутствие пентозы. 0,5 гаммы очищенного препарата на 10 мл питательной среды повышало более чем в 7 раз рост культур *L. casei* по сравнению с контролем.

В том же году Митчелл, Снелл и Виллиамс (22) выделили из 4 тонн шпината хорошо очищенное вещество, содержащее азот, но лишенное серы и фосфора. Молекулярный вес полученного вещества, обладавшего свойствами кислоты, был определен около 500. Эта кислота была найдена авторами также в ряде животных тканей, из которых печень и почки оказались наиболее богатыми источниками.

Грибы и дрожжи также оказались хорошими источниками этого вещества. Зеленые же части растений содержали его в изобилии, в связи с чем авторы называли полученный препарат фолиевой кислотой (с латинского *folium* — лист).

Испытание фолиевой кислоты на культурах *Streptococcus lactis* дало следующие результаты:

Фолиевая кислота в гаммах на 1 мл питательной среды	Степень роста культуры	Фолиевая кислота в гаммах на 1 мл питательной среды	Степень роста культуры
0,0	9,7	0,000175	24,8
0,000025	14,0	0,00025	27,5
0,000075	19,8	0,0005	32,0

Тождественный результат был получен и при испытании фолиевой кислоты на *L. delbrückii* и *L. casei*.

Фолиевая кислота стимулировала рост *L. casei* в тех же самых условиях, как и фактор роста, описанный Снеллом и Петерсоном (20), и препарат, изолированный из печени Стокшэдом (21) (см. начало этого раздела). Этот факт мог бы послужить основанием к заключению, что фолиевая кислота идентична этим веществам, если бы данные о химической природе фактора роста *L. casei*, выделенного Стокшэдом, резко не отличались от химических данных о природе фолиевой кислоты.

Фолиевая кислота не содержала в своей структуре фосфора, в то время как препарат Стокшэда определенно содержал фосфор. Кроме того, степень биологической активности двух этих веществ также была не равнозначна. Фолиевая кислота в наиболее очищенной форме обеспечивала половину максимального роста культуры микроорганизмов в концентрации 0,00012 гаммы на 1 мл среды, препарат же Стокшэда давал тот же эффект только в концентрации около 0,014 гаммы на 1 мл среды (22).

При испытании фолиевой кислоты на крысах было установлено, что в дозах 50 гамм в сутки она заметно стимулирует рост животных, питающихся синтетическим рационом, очищенным от этого вещества. Однако результаты экспериментов на крысах были недостаточно яркими, так как у подопытных животных был обнаружен синтез фолиевой кислоты в кишечнике бактериальной флорой (22).

В 1944 г. Вуллей (45) установил, что отсутствие фолиевой кислоты в рационе морских свинок приводит к гибели животных.

Пфифнер и сотрудники (23) в 1943 г. сообщили о получении кристаллического препарата из печени, стимулирующего рост *L. casei*. Это вещество, обозначенное авторами витамином B_c , оказалось биологически активным при испытании на цыплятах.

Еще в 1940 г. Хоган и Парротт (24) установили, что у цыплят наблюдается задержка роста и развивается анемия вследствие экспериментально вызванной недостаточности какого-то еще неизученного компонента комплекса В. Этот новый витамин был найден в ткани печени и назван витамином B_c . В связи с изоляцией Пфифнера в чистом кристаллическом состоянии витамина B_c были предпри-

* См. Дополнения.

няты новые
статок этого
развитие п
цент гемо
рует число
клеток. В
ские явлен
при введен
кристаллич
В_c в колич
гамм на п
следующем
было выяс
ство оказ
действие н
лят в доза
в день кан
так и пр
дении.

Сток
дополните
вещества,
было выд
полученн
оказалась



Рис. 24а. М
на рационе
(Возр
(По Richards

чингс,
в кристал
sei и S.
цыплят.

няты новые опыты на цыплятах. В 1944 г. установлено (25), что недостаток этого вещества не только задерживает рост птиц, но и нарушает

развитие пера, снижает процент гемоглобина и редуцирует число красных кровяных клеток. Все эти патологические явления быстро исчезают при введении в диету цыплят кристаллического препарата B_c в количестве от 20 до 100 гамм на птицу в день. В последующем исследовании (26) было выяснено, что это вещество оказывает благотворное действие на подопытных цыплят в дозах от 4 до 20 гамм в день как при пероральном, так и при подкожном введении.

Стокштэд (27) в 1943 г. дополнительно описал два вещества, одно из которых

было выделено из печени, а другое из дрожжей. Препарат, полученный из печени, представлял собою свободную кислоту, которая оказалась тождественной витамину B_c П ф и ф н е р а. Вещество же, полученное из дрожжей, также являлось кислотой и обладало тождественной витамину B_c биологической активностью при испытании на культурах *L. casei*. Но при испытании на культурах *S. lactis R.* препарат, полученный из дрожжей, был в два раза менее активен по сравнению с витамином B_c . Кроме того, оба эти вещества оказались не тождественными ростовому фактору *S. lactis R.*, описанному Керестеши и сотр. (28). Последний оказался приблизительно в 2500 раз более активным в отношении стимуляции роста как *L. casei*, так и *S. lactis R.*

Наконец, в 1944 г. Хэтчингс, Стокштэд и сотрудники (29) сообщили об изоляции в кристаллической форме нового вещества, стимулирующего рост *L. casei* и *S. lactis R.*, также необходимого для жизнедеятельности цыплят.



Рис. 24. Молодая индейка, воспитанная на полноценном рационе. (Возраст 4 недели, вес 510 г).



Рис. 24а. Молодая индейка, воспитанная на рационе, очищенном от витамина B_c . (Возраст 4 недели, вес 202 г).

(По Richardson, Hogan a. Kempster, J. Nutrition 30, 154, 1945).

Это вещество было выделено в виде свободной кислоты, соли бария и как метиловой эфир. Соль бария кристаллизовалась тонкими иглами, свободная же кислота и эфир выпадали в форме маленьких игл или нитей. Этот препарат по сравнению с витамином B_c обладал 85—90% биологической активности при испытании на *L. casei* и только 6% активности при испытании на *S. lactis* R.

Изучение спектра поглощения этого нового кристаллического вещества, фолиевой кислоты, витамина B_c и препарата, добытого Стокшtedом из дрожжей, показало, что все они обладают разными спектрами поглощения (29, 30).

Еще в 1935 г. Дей, Лангстон и Шикерс (31) опубликовали наблюдения, свидетельствующие, что кормление обезьян рафинированными продуктами приводит к заболеванию, характеризующемуся анемией, лейкопенией, некрозом десен и диарреей. Предотвращающее от этого заболевания вещество было найдено в естественных пищевых продуктах и названо витамином М (32). Дей, Стокшted, Хётчингс и другие (33) в 1945 г. показали, что интрамускулярная инъекция обезьянам по 4 или 4,5 мг нового кристаллического препарата фактора роста *L. casei*, полученного Хётчингсом, Стокшtedом и сотрудниками (29), обеспечивает полное излечение обезьян от авитаминоза М в течение нескольких дней.

Следовательно, существуют по крайней мере три фактора роста *L. casei*, а именно: фолиевая кислота, необходимая также и для крыс; витамин B_c , необходимый также для жизнедеятельности цыплят, и витамин М, необходимый также для жизнедеятельности обезьян и цыплят.

Скотт, Норрис и др. (34) в 1944 г., изучая факторы роста микроорганизмов, нашли, что кроме фолиевой кислоты необходимо еще второе вещество для обеспечения роста культуры *L. casei*, которое из экстрактов печени адсорбируется на активированный уголь и элюируется эфиром. Обработка эфирного экстракта H_2O_2 разрушает фолиевую кислоту и повышает потенцию второго фактора. Изучение последнего показало, что он представляет собой лактон 2-метил-3-оксиг-4-оксиметил-5-карбоксипиридина. Метод синтеза этого вещества был опубликован еще в 1939 г. (35). Полученный по этому методу синтетический препарат лактона стимулировал рост *L. casei*. Точно таким же действием обладал пиридоксин, предварительно обработанный перекисью водорода.

Синтетический препарат и препарат пиридоксина, обработанного H_2O_2 , были испытаны на цыплятах, посаженных на искусственную, синтетическую диету. Оба препарата значительно стимулировали прирост веса тела цыплят, а также повышали в полтора — два раза процент гемоглобина у анемичных подопытных птиц по сравнению с контролем (34). Имеет ли лактон какое-либо сходство или генетическую связь с витаминами B_c и М, еще неизвестно.

6. ВИТАМИНЫ B_{10} И B_{11}

В 1941 г. биохимики Висконсинского университета (36, 37) были опубликованы исследования, показывающие, что печень, дрожжи

и другие есте
ные, отлича
ющиеся для
цыплят, вос
статочном ко
мически чист
становливают
ная из печени
уголь, с пос
кислотой (21
тур *Lactoba*
В 1942 г.
роста *Lacto*
роста, но и
Эти данн
ствующими,
дима для
рицы.
В 1943 г.
сделали пе
вещества (
Цыплят
была приго
18% про
6% солев
(источник
1-цистина
0,6 мг, па
ты 10 мг, i
рола 0,3
3 капли к
ший неиз
Хётчин
вых моди
У цы
валось ра
при доба
готовлено
тем, что
так как
фолиев
витии ц
содержа
опытных
раты, п
фолиев
мин бы
зали,

и другие естественные продукты содержат водорастворимые витамины, отличающиеся от всех известных веществ этого ряда и необходимые для нормального развития цыплят. Было показано (36), что цыплята, воспитываемые на синтетическом рационе, к которому в достаточном количестве добавлены все известные витамины в форме химически чистых препаратов, прекращают нормальный рост. Рост восстанавливается, если к рациону птиц добавляется фракция, полученная из печени путем адсорбции активного вещества на активированный уголь, с последующей его элюцией. Эта фракция, богатая фолиевой кислотой (21), стимулировала рост цыплят и обеспечивала рост культур *Lactobacillus casei* на чистых средах.

В 1942 г. было найдено (38), что эта фракция, содержащая фактор роста *Lactobacillus casei*, необходима не только для осуществления роста, но и для развития пера и образования гемоглобина у цыплят.

Эти данные были подтверждены экспериментами (39), свидетельствующими, что полученная тем же путем фракция из печени необходима для осуществления нормального развития эмбриона курицы.

В 1943 г. Бриджс, Люкей, Эльвехем и Харт (40) сделали первую попытку подробно изучить биологически активные вещества (3), находящиеся в печеночном экстракте.

Цыплята однодневного возраста были взяты в эксперимент. Для них была приготовлена искусственная диета, состоящая из 59% декстрина, 18% проэкстрагированного спиртом казеина, 10% желатины, 6% солевой смеси, 5% соевого масла и 2% — остатков ткани почек (источник биотина). К каждому 100 г этой пищевой смеси добавлялось: l-цистина 300 мг, тиамина 0,3 мг, пиридоксина 0,4 мг, рибофлавина 0,6 мг, пантотеновой кислоты 1,5 мг, холина 150 мг, никотиновой кислоты 10 мг, i-инозита 100 мг, 2-метил-1,4-нафтохинона 0,5 мг и α -токоферола 0,3 мг. Кроме того, каждый цыпленок еженедельно получал по 3 капли концентрата витаминов А и D. Экстракт из печени, содержащий неизученные вещества, приготавливался как по методу, описанному Хэтчингсом, Бооносом и Петерсоном (41), так и путем новых модификаций этого метода (40):

У цыплят, питавшихся только синтетическим рационом, задерживалось развитие оперения, прекращался рост. Эти дефекты устранялись при добавлении к основному диете препарата, полученного из печени. Благотворное влияние печеночного экстракта нельзя было объяснить только тем, что в нем присутствует фолиевая кислота, недостающая в диете, так как порошок, полученный из высушенного сока травы, богатый фолиевой кислотой, не устранял упомянутых выше дефектов в развитии цыплят. Авторы не могли найти никакой корреляции между содержанием в диете фолиевой кислоты и развитием оперения у подопытных птиц. На этом основании они пришли к выводу, что препараты, полученные из печени, содержат особый фактор, отличный от фолиевой кислоты и необходимый для развития оперения. Этот витамин был обозначен как B_{10} . Различные варианты эксперимента показали, что задержка роста цыплят и его восстановление не коррели-

ругую с уровнем содержания в рационе фолиевой кислоты и совершаются обособленно от явлений нарушения развития оперения.

Неизвестный фактор роста обладал меньшей способностью адсорбироваться на норит по сравнению с веществом, необходимым для обеспечения развития оперения, или по сравнению с фолиевой кислотой. Эти факты привели авторов к выводу о независимом от витамина B_{10} существовании нового витамина роста, который был обозначен как B_{11} . Изучение распределения двух новых витаминов (B_{10} и B_{11}) в естественных продуктах показало, что печень и дрожжи являются лучшими источниками. Жмыхи льняного семени и соевых бобов, мука



Рис. 25. «Шкала оперенья», характеризующая степень комплексного авитаминоза B_{10} и B_{11} . 0 — очень бедное оперение; 25 — бедное; 50 — удовлетворительное; 75 — хорошее; 100 — очень хорошее оперение.

(По Briggs, Luckey, Elvehjem a. Hart., J. Biol. Chem. 153, 423, 1944).

тин, инозит и фолиевая кислота. Следовательно, вновь открытые агенты являются десятым и одиннадцатым водорастворимыми витаминами, необходимыми для развития птиц.

При недостатке в синтетическом рационе витаминов B_{10} и B_{11} первые симптомы авитаминоза проявляются, когда цыплята достигают возраста около одной недели. Прежде всего наблюдается ненормальное развитие перьев крыла. Маленькие перья, покрывающие стержни маховых перьев, а также покрывающие внутреннюю поверхность крыла, начинают закручиваться, образуя завитки и придавая птице взъерошенный вид. Стволы крупных перьев формируются значительно уже нормальных, такие перья часто выпадают (42).

К четырехнедельному возрасту у подопытных цыплят еще сохранившиеся на крыльях перья прекращают рост и образуют скудный

из листьев люцерны и трава являются сравнительно хорошими источниками, так же как отруби и зародыши пшеницы. Желтая кукуруза, порошок из кислого молока, рыбная мука и овес являются продуктами сравнительно бедными по содержанию новых витаминов B_{10} и B_{11} .

Обозначения B_{10} и B_{11} авторами предложены в связи с тем, что к моменту опубликования исследования (40) было уже известно, что девять витаминов комплекса В необходимы для развития цыплят, а именно: тиамин, рибофлавин, пантотеновая кислота, холин, никотиновая кислота, пиридоксин, био-

публикованный по
форму и
Недостаток
ведет к развит
Выдача пти
не устраняет
димы для пред
Витамины
как эфир, бу
и абсолютный
няется для ра
 B_{11} , в то врем
растворяется.
ноле ($pH = 3$
время в 75—
витамин B_{11} .
кислоте (42).
витамин B_{10}
по сравнени
Витамины
нии (под да
в течение ча
в течение то
Автокла
слегка разр
 pH 10 или р
на, так же
ботке сухим
ром переки
чти полнос
 B_{11} сохран
раствор ви
тельного р
(5%-ный р
шает эти в
Витами
($pH=3$) и
адсорбиру
он легче
ство дает
графичес
осаждают
и частич
Оба в
ствует о
твержда
форезе.
целлофа

обеспечения развития оперения, или по сравнению с той. Эти факты привели авторов к выводу о независимости существования нового витамина роста, который назвали B_{10} как B_{11} . Изучение распределения двух новых витаминов в естественных продуктах показало, что печень и дрожжи являются лучшими источниками. Жмыхи льняного семени и соевые из листьев



Рис. 25. «Шкала оперенья», характеризующая степень комплексного авитаминоза B_{10} и B_{11} . 0 — очень бедное оперение; 25 — бедное; 50 — удовлетворительное; 75 — хорошее; 100 — очень хорошее оперение.

(По Briggs, Luckey, Elvehjem and Hart., J. Biol. Chem. 153, 423, 1944).

тин, инозит и фолиевая кислота. Следовательно, водорастворимые агенты являются десятым и одиннадцатым водорастворимыми витаминами, необходимыми для развития птиц.

При недостатке в синтетическом рационе витаминов первые симптомы авитаминоза проявляются, когда цыплята достигают возраста около одной недели. Прежде всего наблюдается

из листьев
трава является
тельно хлорофил-
никами, особенно
би и зародышевые
Желтая кукуруза
шок из-за недостатка
рыбная печень
являются источниками
сравнительно богаты
по содержанию
витаминов.

Обозначения
авторами в отношении
связи с оперением
менту оперения
следованию
уже известные
витамины: пантотеновая
необходимы для
тия цыплят. Тиамин,
пантотеновая кислота,
холин, никотиновая
слота, пиридоксин,

зубцевидный покров. Они загибаются наружу и часто имеют уродливую форму и спирально закрученные стержни.

Недостаток в рационе витаминов B_{10} и B_{11} в течение 3—5 недель ведет к развитию анемии, параличей и перозиса (26).

Выдача птицам отдельных фракций витаминов B_{10} и B_{11} полностью не устраняет анемии. Авторы считают, что оба эти витамина необходимы для предотвращения анемии (42).

Витамины B_{10} и B_{11} не растворимы в органических растворителях как эфир, бутиловый алкоголь, ацетон и холодный 95-процентный и абсолютный этанол. Если же горячий абсолютный этанол применяется для растворения фолиевой кислоты, то в остатке сохраняется B_{11} , в то время как витамин B_{10} подобно фолиевой кислоте частично растворяется. Оба витамина менее растворимы в 90-процентном этаноле ($pH = 3$) и 85-процентном этаноле, чем фолиевая кислота. В то же время в 75—85%-ном этаноле витамин B_{10} менее растворим, чем витамин B_{11} . Оба витамина растворяются в воде и в ледяной уксусной кислоте (42). Витамин B_{11} немного более растворим в метаноле, чем витамин B_{10} , в то же время оба витамина менее растворимы в нем по сравнению с фолиевой кислотой.

Витамины B_{10} и B_{11} полностью разрушаются при автоклавировании (под давлением в 15 фунтов) в 2N растворе соляной кислоты в течение часа, но сохраняют всю активность при автоклавировании в течение того же времени при $pH 3$.

Автоклавирование в 1N растворе едкого натра в течение 30 минут слегка разрушает эти вещества, в то время как та же обработка при $pH 10$ или $pH 7$ не влияет на активность этих веществ (42). Оба витамина, так же как и фолиевая кислота, сохраняются полностью при обработке сухим жаром (110°) в течение 24 часов. Окисление 2%-ным раствором перекиси водорода в течение 2 часов при нагревании разрушает почти полностью фолиевую кислоту и витамин B_{10} , в то же время витамин B_{11} сохраняет свою активность на 50%. Пропускание водорода через раствор витаминов в течение 10 часов не оказывает никакого отрицательного влияния на все три вещества. Обработка азотной кислотой (5%-ный раствор, при комнатной температуре в течение 12 часов) лишает эти вещества почти всей присущей им биологической активности.

Витамины B_{10} и B_{11} прекрасно адсорбируются в кислой среде ($pH=3$) на фуллерову землю и активированный уголь. Витамин B_{10} адсорбируется на уголь более полно, чем витамин B_{11} и элюируется он легче при обработке смесью алкоголя, нашатыря и воды. Это свойство дает возможность разделять витамины B_{10} и B_{11} путем хроматографической адсорбции. Оба витамина, так же как и фолиевая кислота, осаждаются полностью уксуснокислым свинцом, хлористым цинком и частично нитратом серебра и гидроокисью бария (42).

Оба витамина дают образование бутиловых эфиров, что свидетельствует о наличии в их структуре кислотных групп. Этот вывод подтверждается также тем, что B_{10} и B_{11} мигрируют к аноду при электрофорезе. Витамины B_{10} и B_{11} при диализе не способны проходить через целлофановую мембрану, в отличие от фолиевой кислоты (42).

7. ВИТАМИННЫЕ ФАКТОРЫ МОРСКИХ СВИНОК «GPF»

Эльвехем с сотрудниками (43) в 1942 г. установили, что молодые морские свинки не выживают на искусственной диете, которая полностью удовлетворяет потребности организма крыс. Были открыты три новых пищевых фактора, необходимых для морских свинок, один из которых был найден в траве, другой в дрожжах и третий в молоке.

Вуллей (44) также показал, что несмотря на добавление к искусственной пище всех известных водорастворимых витаминов в виде чистых препаратов, морские свинки прекращают рост и погибают. Для сохранения жизни свинок необходимо к диете добавить по крайней мере еще три новых фактора витаминной природы. Эти факторы были условно обозначены автором как GPF-1 (фактор морских свинок), присутствующий в 50%-ном этаноловом экстракте из жмыхов льняного семени, GPF-2, остающийся в жмыхах льняного семени после экстракции алкоголем, и GPF-3, который был найден в сухой траве, в печени и дрожжах.

В одной из последующих работ было установлено, что GPF-1 идентичен фолиевой кислоте (45), за факторами же GPF-2 и GPF-3 было признано самостоятельное существование.

8. ВИТАМИНЫ ЛАКТАЦИИ L_1 И L_2

Было установлено (Накахара и др.) (46), что искусственный рацион, составленный из 75 г молотого полированного риса, 10 г протеина рыбы, 10 г сливочного масла, 5 г солевой смеси и достаточного количества препарата из дрожжей, содержащего витамины В, обеспечивает не только прекрасный рост и хорошее развитие молодых крыс, но и нормальное протекание беременности и родов у половозрелых животных. Однако самки были неспособны выкормить свое потомство вследствие нарушения лактации. Этот дефект устранялся введением в экспериментальный рацион двух неизвестных веществ, названных витаминами L_1 и L_2 , находящихся в естественных продуктах. Витамин L_1 был получен из печеночного экстракта. После удаления из экстракта всех известных витаминов комплекса В путем адсорбции в кислой среде, витамин L_2 оставался в растворе, из которого осаждался $Ba(OH)_2$ и метанолом. Из растворенного в воде осадка активное вещество вновь осаждалось при помощи $WO_3 \cdot 2H_3PO_4$. Этот неочищенный препарат проявлял достаточную активность в дозах менее чем 50 мг на крысу в день.

Препарат витамина L_2 аналогичным образом был получен из пекарских дрожжей и обладал достаточной активностью в дозах, равных 15 мг на крысу в день.

Печень быка не содержит витамина L_2 , в то время как пекарские дрожжи, повидимому, полностью лишены витамина L_1 . Для осуществления нормальной лактации необходимо одновременное присутствие в пище витаминов L_1 и L_2 .

Было отмечено (46), что если после первых родов лактация была обеспечена присутствием витаминов L, то вскармливание потомства животными после вторых родов может протекать нормально почти без притока с пищей этих веществ. В связи с этим фактом было предположено, что витамины L играют какую-то специфическую роль в первичной настройке и созревании всего механизма лактации.

Шур в 1940 г. (47) нашел, что белые крысы полностью прекращают лактацию на искусственном рационе даже при условии включения в диету значительных доз кристаллических препаратов тиамина, рибофлавина, пиридоксина, ниацина, холина и сравнительно хорошо очищенного препарата фильтратного фактора. Лактация нормально осуществлялась при добавлении к диете экстракта из печени.

Сравнительное изучение фильтратного фактора (фактор W, впоследствии — биотин) и витаминов L показало, что эти вещества не тождественны по своему биологическому действию (48).

В 1941 году Шур (49) показал, что нарушение лактации у крыс на искусственной диете, содержащей все известные витамины комплекса B в кристаллической форме, быстро и полно устраняется дополнительным введением в рацион кристаллов *p*-аминобензойной кислоты. Какова генетическая связь между витаминами L и *p*-аминобензойной кислотой, еще не ясно, но биологическое действие их на обеспечение процесса лактации чрезвычайно сходно.

9. ВИТАМИН B_p

Хоган и сотрудники (50—52) описали заболевание цыплят под названием перозис, развивающееся на искусственной диете. Это заболевание, имеющее тип авитаминоза, характеризуется ненормальным развитием ног, в которых поражаются сухожилия и кости. В естественных продуктах было найдено органическое вещество, предохраняющее от развития этого синдрома и названное витамином B_p. Однако следует отметить, что известными профилактическими свойствами против перозиса обладают холин (53), комплекс витаминов B₁₀ и B₁₁ (26) и отчасти препараты марганца (54).

10. ФАКТОРЫ ПРОТИВ ПОСЕДЕНИЯ ВОЛОС И ДЕПИГМЕНТАЦИИ ПЕРЬЕВ

В 1942 г. Дэнн, Мур и Фрост (55) установили, что у крыс, получающих синтетический рацион со включением всех известных витаминов комплекса B, в известных условиях опыта развивается поседение волос, которое не устраняется выдачей *p*-аминобензойной кислоты, биотина и инозита. Авторы убедились в том, что в тех же условиях питания поседение имеет место и у собак, получающих синтетические витамины комплекса B, включая и достаточное количество пантотеновой кислоты. Восстановление нормального цвета волос у подопытных животных достигалось скормливанием цельных дрожжей или ткани печени. В 1944 г. авторы (56) опубликовали новые

данные, полученные в экспериментах на щенках. Щенки содержались на искусственной диете, к которой добавлялись витамины комплекса В в виде кристаллических препаратов, а именно: тиамин, рибофлавин, амид никотиновой кислоты, пантотенат кальция, пиридоксин и холин. У подопытных животных развивалась ахромотрихия и задерживался рост волос через 2—11 месяцев пребывания на экспериментальной диете. Выдача инозита, *p*-аминобензойной кислоты и биотина не оказывала никакого положительного влияния на пигментацию и рост волос. В то же время ткань печени и цельные сухие дрожжи полностью восстанавливали рост и нормальный цвет волос у подопытных собак. На основании этого факта авторы пришли к выводу, что в печени и дрожжах содержится какой-то еще не изученный фактор или ряд факторов, необходимых для сохранения нормального цвета волос.

Депигментация перьев была установлена (57) у 6-недельных красных цыплят породы Род-Айланд, воспитываемых на диете, состоящей из 66,75% очищенной от зародышей желтой кукурузной муки, 15% — муки земляного ореха, 10% — очищенного казеина, 3% — ссегового масла, 0,25% — рыбьего жира и 5% солевой смеси. На каждые 300 г этой диеты добавлялось 300 γ тиамин, 500 γ рибофлавин, 100 γ пиридоксин, 700 γ *d*-пантотената кальция и 0,5 г глицина.

Тот же результат был получен, когда к этой диете было добавлено комбинированно или в раздельности 0,2% хлористого холина и 1 γ биотина (вводился интрамускулярно). Только добавление к диете 5% пекарских дрожжей восстанавливало нормальную пигментацию перьев у птиц и обеспечивало нормальное общее развитие.

Нарушение нормальной пигментации проявлялось в большинстве перьев, но наиболее выражено оно было на крыльях и хвосте. Те части перьев, которые выросли в первый период эксперимента, были красные, но по мере исчезновения в организме запасов неизвестного фактора, во вновь вырастающих участках пера начинал откладываться только темный пигмент, а затем растущие перья были полностью лишены окраски. Включение в диету дрожжей полностью восстанавливало в пределах 4 недель нормальную пигментацию вырастающих перьев. Еще не выяснено, ответствен ли за нарушение пигментации перьев недостаток в экспериментальной диете *p*-аминобензойной кислоты, инозита или какого-либо еще неизвестного фактора.

11. ФАКТОР ПРОТИВ АНЕМИИ РЫБ

У рыб наблюдается развитие анемии на экспериментальном корме, богатом протеинами и содержащем дрожжи как источник комплекса витаминов В. Эта анемия может быть излечена добавлением к корму ткани печени, экстракта из печени или мясных мух (58), а также инъекцией экстракта из печени (59).

Изучение химической природы активного вещества, находящегося в экстракте из печени, показало, что оно сходно по своим свойствам с ксантоптеринном.

Ксантоптерин
человека. Ин
от 30 до 50
Тот же эффек
рина, добыто
приготовленн
м а н а (60).

Вли

Источник

Моча

Экстракт из
Синтетически

Необход
творное дей
вызванной

1. W i l l i a m s , 1928.
2. E d m u n d s , 1928.
3. R e a d , 1928.
4. R e a d , 1928.
5. R e a d , 1928.
6. B a r n e s , 1928.
26. 2035, 1928.
7. K e n n e d y , 1928.
- and H a l p e r , 1928.
8. K l e i n , 1928.
9. K l e i n , 1928.
10. H a l p e r , 1928.
11. B a r n e s , 1928.
12. B a r n e s , 1928.
13. S a n d e r s , 1928.
14. S a n d e r s , 1928.
15. S a n d e r s , 1928.

Ксантоптерин был выделен в сравнительно чистой форме из мочи человека. Инъекции подопытным рыбам этого препарата в дозах от 30 до 50 гамм быстро устраняли развивающуюся анемию (59). Тот же эффект был получен при использовании препарата ксантоптерина, добытого из печеночного экстракта и синтетического препарата, приготовленного из 2,4,5-триамино-оксипиримидина по методу Пурмана (60).

Влияние ксантоптерина на число эритроцитов у рыб
[по Сайммондс и Норрис, 1941] (59)

Источник ксантоптерина	Доза на каждые 2 г веса тела рыбы в гаммах	Число дней после инъекции	Число эритроцитов в 1 мм ³	
			у контроль- ных рыб	у рыб после инъекции
Моча	30	2	416,000	659,000
"	50	3	501,000	944,000
Экстракт из печени	50	3	870,000	1,352,000
Синтетический препарат	50	2	916,000	1,305,000

Необходимо отметить, что еще в 1937 г. было установлено благотворное действие ксантоптерина на молодых крыс, больных анемией, вызванной козьим молоком (61).

ЛИТЕРАТУРА

1. Williams R. R. and Waterman R. E., J. Biol. Chem., 78, 311, 1928.
2. Eddy W. H., Gurin S. and Keresztesy J. C., J. Biol. Chem., 87, 729, 1930.
3. Reader V., Biochem. J., 23, 689, 1929.
4. Reader V., Biochem. J., 24, 75, 1930.
5. Reader V., Biochem. J., 24, 1827, 1930.
6. Barnes H., O'Brien J. R. P. and Reader V., Biochem. J., 26, 2035, 1932.
7. Keenan J. A., Kline O. L., Elvehjem C. A., Hart E. B. and Halpin J. G., J. Biol. Chem., 103, 671, 1933.
8. Kline O. L., Bird H. R., Elvehjem C. A. and Hart E. B., J. Nutrition, 12, 455, 1936.
9. Kline O. L., Bird H. R., Elvehjem C. A. and Hart E. B., J. Nutrition, 11, 515, 1936.
10. Hegsted D. M., Briggs G. M., Elvehjem C. A. and Hart E. B., J. Biol. Chem., 140, 191, 1941.
11. Briggs G. M., Jr., Mills G. C., Elvehjem C. A. and Hart E. B., J. Biol. Chem., 144, 47, 1942.
12. Briggs G. M., Jr., Luckey T. D., Elvehjem C. A. and Hart E. B., J. Biol. Chem., 150, 11, 1943.
13. Carter C. W., Kinnersley H. W. and Peters R. A., Biochem. J., 24, 1832; 1844, 1930.
14. Carter C. W. and O'Brien J. R., Biochem. J., 30, 43, 1936.
15. Carter C. W. and O'Brien J. R., Biochem. J., 31, 2270, 1937.

16. Carter C. W. and O'Brien J. R., *Biochem. J.*, 33, 1810, 1939.
17. Macrae T. F. and Edgar C. E., *Biochem. J.*, 31, 2225, 1937.
18. Harris L. J., *J. Soc. Chem. Ind.*, 58, 471, 1939.
19. Centanni E., *Biochim. teram. sper.*, 22, 137, 1935. no Chem. Abstr.,
20. Snell E. E., Peterson W. H., *J. Bact.*, 39, 273, 1940.
21. Stokstad L. R., *J. Biol. Chem.*, 139, 475, 1941.
22. Mitchell H. K., Snell E. E. and Williams R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2284, 1941.
23. Pliffner J. J., Binkley S. B., Bloom E. S., Brown R. A., Bird O. D., Emmett A. D., Hogan A. G., and O. Dell B. L., *Science*, 97, 404, 1943.
24. Hogan A. G. and Parrott E. M., *J. Biol. Chem.*, 132, 507, 1940.
25. Campbell C. J., Brown R. A. and Emmett A. D., *J. Biol. Chem.*, 152, 483, 1944.
26. Campbell C. J., Brown B. A. and Emmett A. D., *J. Biol. Chem.*, 152, 721, 1944.
27. Stokstad E. L. R., *J. Biol. Chem.* 149, 573, 1943.
28. Keresztesy J. C., Rickes E. L., and Stokes J. L., *Science*, 97, 465, 1943.
29. Hutchings B. L., Stokstad E. L. R., Bohonos N. and Slobodkin N. H., *Science*, 99, 371, 1944.
30. Mitchell H. K., *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 274, 1944.
31. Day P. L., Langston W. C. and Shukers C. F., *J. Nutrition*, 9, 637, 1935.
32. Langston W. C., Darby W. J., Shukers C. F., and Day P. L., *J. Exp. Med.*, 68, 923, 1938.
33. Day P. L., Mims V., Totter J. R., Stokstad E. L. R., Hutchings B. L. and Sloane L. H., *J. Biol. Chem.*, 157, 423, 1945.
34. Scott M. L., Norris L. C., Heuser G. F., Bruce W. F., Coover H. W. Jr., Bellamy W. D. and Gunsalus I. C., *J. Biol. Chem.*, 154, 713, 1944.
35. Harris S. A., Stiller E. T. and Folkers K., *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1242, 1939.
36. Hutchings B. L., Bohonos N., Hegsted D. M., Elvehjem C. A. and Peterson W. H., *J. Biol. Chem.*, 140, 681, 1941.
37. Mitchell H. K., Snell E. E. and Williams R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2284, 1941.
38. Mills R. C., Briggs G. M. Jr., Elvehjem C. A. and Hart E. B., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 49, 186, 1942.
39. Cravens W. W., Sebest E. E., Halpin J. G. and Hart E. B., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 51, 106, 1942.
40. Briggs G. M. Jr., Luckey T. D., Elvehjem C. A. and Hart E. B., *J. Biol. Chem.*, 148, 163, 1943.
41. Hutchings B. L., Bohonos N. and Peterson W. H., *J. Biol. Chem.*, 141, 521, 1941.
42. Briggs G. M., Jr., Luckey T. D., Elvehjem C. A. and Hart E. B., *J. Biol. Chem.*, 153, 423, 1944.
43. Sober H. A., Mannering G. J., Cannon M. D., Elvehjem C. A. and Hart E. B., *J. Nutrition*, 24, 503, 1942.
44. Woolley D. W., *J. Biol. Chem.*, 143, 679, 1942.
45. Woolley D. W., *J. Biol. Chem.*, 153, 687, 1944.
46. Nakahara W., Inukai F. and Ugami S., *Science*, 87, 372, 1938.
47. Sure B., *J. Nutrition*, 19, 57, 1940.
48. Nakahara W., Inukai F. and Ugami S., *Science*, 91, 431, 1940.
49. Sure B., *Science*, 94, 167, 1941.
50. Hogan A. G., Guerrant N. B. and Kemster H. L., *J. Biol. Chem.*, 64, 113, 1925.
51. Hogan A. G., and Shrewsbury C. L., *J. Nutrition*, 3, 39, 1930.

52. Hogan A.
 H. L., *J. Nutrition*
 53. Jukes T
 54. Wilgus
 14, 155, 1937.
 55. Dann F
 Exp. Biol., 1, part
 56. Frost D
 57. McGinn
 Chem., 145, 341,
 58. Philip
 59. Simmo
 1941.
 60. Purrm
 61. Tsches

- 33, 1810,
2225, 1937.
no Chem. Abs.
273, 1940.
J., J. Am. Chem.
Brown R.
B. L., Science
n., 132, 507, 1941.
t A. D., J. Biol.
t A. D., J. Biol.
s J. L., Science.
honos N. Z.
4.
s C. F., J. Biol.
F., and Day P.
ad E. L. R., H.
3, 1945.
Bruce W.
us I. C., J. Biol.
K., J. Am. Chem.
D. M., Elvehjem
681, 1941.
ms R. J., J. Am.
em C. A. and H.
J. G. and H.
ehjem C. A.
erson W. H.
ehjem C. A.
M. D., Elvehjem
942.
4.
Science, 87, 372, 1942.
Science, 91, 431, 1942.
ster H. L., J. Biol.
J. Nutrition.
52. Hogan A. G., Richardson L. R., Patrik H. and Kemster
H. L., J. Nutrition. 21, 327, 1941.
53. Jukes T. H., J. Biol. Chem., 134, 789, 1940.
54. Wilgus H. S., Norris L. C. and Heuser G. F., J. Nutrition,
14, 155, 1937.
55. Dann F. P., Moore R. C. and Frost D. V., Fed. Proc. Soc.
Exp. Biol., 1, part 2, 107, 1942.
56. Frost D. V. and Dann F. P. J. Nutrition., 27, 355, 1944.
57. McGinnis J., Norris L. C., and Heuser G. F., J. Biol.
Chem., 145, 341, 1942.
58. Philipps A. M. and McCay C. M., Science, 93, 355, 1941.
59. Simmonds R. W. and Norris E. R., J. Biol. Chem., 140, 679,
1941.
60. Purrmann R., Ann. Chem., 546, 98, 1940.
61. Tschesche R. und Wolf H. J., Z. physiol. Chem., 248, 34, 1937.

Г Л А В А XIII

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Витамин С

(Синонимы: аскорбиновая кислота, антискорбутный или антицинготный витамин)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИНА С

Впервые в 1895—96 гг. Теобальдом С м и с о м (1) в экспериментальных условиях у животных было получено заболевание, напоминающее цынгу человека. Морские свинки, содержащиеся исключительно на овсяной диете, поражались геморрагическим заболеванием, которое однако не было автором диагностировано как цынга. И только в 1907—1912 гг. Х о л ь с т и Ф р ё л и х (2,3), используя овсяную диету, вновь вызывали у морских свинок геморрагические явления и установили, что они тождественны симптомам человеческой цынги. Сильное похудание и связанная с ним потеря веса, кровоизлияния в коже, геморрагия в коленных суставах и реберных сочленениях, болезненность в области суставов, поражение десен и выпадение зубов, наряду с изменениями в костном мозгу и отщеплением эпифизов от диафизов в длинных костях, возникали у животных не только на овсяной диете, но и при кормлении их другими зерновыми продуктами независимо от того, давались ли эти продукты в переработанном виде или в форме хлеба.

Авторы установили, что свежий сок овощей и фруктов является хорошим профилактическим и лечебным средством против экспериментальной цынги морских свинок. Были изучены капуста, салат, картофель, щавель, бананы, яблоки и другие растительные источники антицинготного вещества, причем было установлено, что сок капусты и одуванчика при хранении, даже на льду, чрезвычайно быстро теряет свои защитные против цынги свойства, в то время как сок из фруктов и щавеля оказался более устойчивым в этом отношении. Подкисление сока капусты значительно стабилизировало сохранность в нем антицинготного фактора, который в щелочной и нейтральной среде чрезвычайно быстро инактивировался. Потеря активности растительных соков была установлена авторами и при действии высокой темпера-

туры. Так, кипячение в течение 30 минут или тем более в течение часа значительно понижало содержание антицынготного вещества в капустном соке. При нагревании до 100° соков из растительных источников давало разный результат в отношении сохранения в них изучаемого вещества. Например, сок малины почти не понижал своей антицынготной активности при нагревании в течение 30 минут даже при 110° С. Кипячение оказывало заметно меньшее отрицательное действие на антицынготное вещество, если производилось в закрытом сосуде без свободного доступа воздуха. При сушке овощей была обнаружена значительная потеря антицынготных свойств. Однако, если в результате очень быстрой сушки антискорбутное вещество частично сохранялось, оно в сухом продукте оставалось без существенного изменения в течение длительного периода времени (4).

Ф ю р с т (5) в 1912 г. установил, что семена растений лишены антискорбутных свойств, но достаточно смочить их водой и дать им слегка прорасти, как в них обнаруживается значительная противоцынготная активность.

Х о л ь с т и Ф р ё л и х, а также Ф ю р с т в перечисленных выше исследованиях пришли к заключению, что в естественных продуктах, повидимому, содержится ряд разных противоцынготных веществ, отличающихся друг от друга по своей устойчивости. Однако последующими работами разных авторов было показано, что устойчивость антискорбутного вещества в разных источниках находится в большой зависимости от присутствия и концентрации инактивирующих его веществ ферментативной природы.

Ф р ё л и х (3) показал, что коровье молоко полностью предохраняет от развития цынги, если является единственным или главным источником питания.

Пастеризация молока понижает, но не лишает его профилактических антицынготных свойств. Однако Х е с с и Ф и ш (6) в 1914 г. описали частичное развитие цынготных явлений среди детей сиротского приюта вследствие кормления их диетой, в которой единственным источником антицынготного фактора являлось молоко, прогретое при 160° F в течение 20 минут или при 145° F в течение 30 минут. Заболевание излечивалось выдачей детям свежего молока или небольшого количества сока апельсина.

Ч и к и Х ь ю м (15) показали, что не только у детей, как это установил Х е с с (6, 9—14), но и у взрослых людей состояние здоровья находится в зависимости от притока с пищевыми продуктами антискорбутного фактора, который по своей природе отличается от вещества, предохраняющего от заболевания бери-бери. Авторы пришли к заключению, что антицынготный фактор отсутствует в зернах, но содержится в сочных растительных продуктах. В животных же тканях это вещество было найдено в значительно меньшей концентрации. Авторы подтвердили, что семена растений, свободные от противоцынготного вещества, обогащаются им при прорастании.

Экспериментальные исследования Х о л ь с т а и Ф р ё л и х а, так же как работы, выполненные Х е с с о м по изучению этиологии

цынги, положили начало усиленного изучения цынги, как болезни пищевой недостаточности.

К 1920 г. было опубликовано несколько десятков работ (7, 8, 16—55), подтверждающих и развивающих данные первых экспериментальных исследований. В 1920 г. Д р е м м о н д (56) предложил называть антицинготный фактор согласно терминологии Ф у н к а — витамином с обозначением буквой С.

До 1919 г. экспериментальное изучение цынги, как болезни пищевой недостаточности, производилось или в клинических условиях на больных людях, или на морских свинках. В 1919—20 гг. впервые Хардену и Зильва (38, 57) удалось получить авитаминоз С на новом виде животных — обезьянах. Обезьяны, питавшиеся рационом, составленным из автоклавированного хлеба, обработанных паром зародышей пшеницы, риса, земляных орехов и свежего пива или вместо пива автоклавированного молока, заболели острой формой цынги через 3—4 месяца эксперимента. При аутопсии погибших животных и при гистологическом изучении их тканей были обнаружены все характерные явления, присущие как больным цынгой людям, так и цынготным морским свинкам.

Выдача свежего лимонного сока подопытным обезьянам излечивала их от цынги в течение нескольких дней.

Авторы установили (57), что для обезьян, весом тела от 2 до 3 кг, минимальная профилактическая доза лимонного сока варьирует от 1 до 2 см³ в день, дозы же от 2 до 5 см³ обеспечивают полное предохранение от заболевания на цынготной диете. Было установлено также, что профилактическая доза лимонного сока (из расчета на килограмм веса тела) для ребенка, весом от 8 до 10 кг, тождественна соответствующей профилактической дозе для обезьян. Многочисленные эксперименты

Многочисленные экспериментальные попытки получить авитаминоз С у других видов животных, помимо морских свинок и обезьян, не увенчались успехом. В 1918 году Харден и Зильва (58) пытались вызвать цингу у крыс путем кормления их диетой, полностью очищенной от витамина С, и установили, что крысы на такой диете нормально прибывают в весе и размножаются без проявления каких-либо патологических симптомов и по состоянию своего здоровья не отличаются от контрольных животных, получающих обычный, полноценный рацион.

Эти данные были подтверждены Дреммондом (26), который провел эксперимент на двух генерациях крыс. Автор пришел к выводу, что для своего нормального развития крысы требуют значительно меньше актискорбутного фактора по сравнению с человеком, обезьяной и морской свинкой и что этот факт свидетельствует о существовании двух типов животных, отличающихся друг от друга в отношении своих требований к характеру и качественному составу пищи. Однако перечисленные авторы не

Однако перечисленные авторы все же предполагали, что крысы нуждаются в притоке витамина С, так как выдача подопытным животным сока цитрусовых стимулировала рост. Этот вывод был подвергнут критике Осборном и Менделем (60), которые показали,

что сок цитрусовых оказывает положительное действие на рост подопытных крыс не потому, что в нем содержится витамин С, а вследствие того, что он сравнительно богат витамином В.

В 1920 г. Персонс (59) опубликовала результаты опыта, в котором она кормила крыс рационом, состоящим из муки сои — 76%, хлористого натрия — 3%, молочнокислого кальция — 3%, дрожжей — 3%, сливочного масла — 5%, высушенного кислого молока — 8% и фильтровальной бумаги — 2%. Крысы брались под опыт в молодом возрасте и содержались на этом рационе от 213 до 247 дней. Ткань печени этих крыс, скармливаемая по 5 г в день цынготным морским свинкам, обеспечивала быстрое излечение их от цынги, так же как и печень, взятая от крыс, получавших ежедневно по 5 см³ сока апельсина. Автор пришел к выводу, что крысы или крайне мало нуждаются в притоке витамина С, или они сами способны его синтезировать.

Персонс и Хюттон (61) и независимо от них Лепковский и Нельсон (62) в 1924 г., экспериментируя с особо очищенной от витамина С искусственной диетой, установили, что даже вторая генерация крыс, питавшихся очищенным от витамина С рационом, содержит в ткани печени тот же значительный запас витамина С, какой был обнаружен в первой генерации животных, или у контрольных крыс, получавших богатые витамином С продукты.

В то же время было найдено (63), что у больных скорбутом свинок, в отличие от здоровых, питающихся полноценной диетой, не удается обнаружить витамин С в печени. Этот разительный контраст между двумя видами животных послужил основой к гипотезе, что организм крысы, повидимому, способен к биосинтезу витамина С, в то время как организм морской свинки не обладает этой способностью.

Добавление антискорбутного витамина к очищенную диету не улучшало роста и плодовитости крыс (74), что косвенным образом подтверждало наличие биосинтеза витамина С в организме этого вида животных.

Было установлено (64), что телята, подобно крысам, прекрасно растут и развиваются на рационе, очищенном от витамина С. Даже после длительного питания скорбутической пищей у них не удается обнаружить симптомов цынги. В молоке таких подопытных коров, выращенных на цынготном корме, витамин С был найден в достаточном количестве. Печень также содержала этот витамин (65). Предположение что в данном случае животные снабжались витамином С бактериальной флорой, находящейся в пищеварительном тракте, не оправдалось, так как анализ на присутствие витамина С в содержимом рубца и других отделов пищеварительного тракта подопытных животных дал отрицательный результат. Это обстоятельство вынудило сделать вывод, что организм коровы, подобно организму крыс, способен синтезировать витамин С. Было высказано предположение, что этот синтез, возможно, происходит в надпочечниках, очень богатых витамином С и объем которых увеличивается у заболевших цынгой (морских свинок).

Способность осуществлять нормальное развитие на пище, очищенной от витамина С, была найдена у кролика (75) и свиньи (76), а также у многих других видов млекопитающих животных.

Многочисленные опыты (66—70), проведенные с птицами, с достоверностью показали, что птицы не нуждаются в притоке витамина С с пищей. Куры, долгое время получавшие корм, хорошо очищенный от витамина С, сохраняли свое здоровье, и в их печени постоянно содержалось большое количество этого вещества (71). В желтке и белке куриного яйца не удается установить наличие следов витамина С. Но у цыплят, вылупившихся из таких яиц и 5 недель проживших на жестком скорбутическом рационе, в печени и почках был обнаружен в значительном количестве витамин С (72).

Рей (73) установил, что при инкубации оплодотворенных яиц курицы впервые витамин С появляется на четвертый день развития. Следовательно, эмбриональные клетки курицы способны синтезировать витамин С, и эта способность к синтезу сохраняется в течение всего индивидуального развития птицы.

Одновременно с попытками вызвать экспериментальную цынгу у разных видов животных, шло изучение источников витамина С и методов определения этого витамина как в растительных продуктах, так и в тканях животного организма.

В основу большинства биологических методик, принятых для экспериментального изучения цынги, были взяты данные Хольста и Фрелиха (2), что диета, состоящая из овса, вызывает у морских свинок авитаминоз С. Однако исключительно овсяная диета лишает животных притока не только витамина С, но и ряда других необходимых для организма веществ, в связи с чем были предприняты многочисленные попытки применить в экспериментах более совершенные пищевые искусственные смеси. Одна из первых успешных попыток создать диету, свободную от витамина С, но более или менее полноценную в других отношениях, была осуществлена в работе Коэна и Менделя (24). Авторы предложили «крекер из соевых бобов», приготовляющийся из соевой муки, целлюлозы, хлористого натрия, молочнокислого кальция, сухих пекарских дрожжей и обработанного высокой температурой молока. Включение в диету автоклавированного молока в жидком или сухом виде было также рекомендовано и другими авторами (77—80) с целью повышения питательных свойств экспериментальных рационов. Однако возникало подозрение, что молоко, несмотря на автоклавирование, может частично сохранить витамин С (82, 83). Поэтому вместо молока для повышения питательных свойств рациона к зерновому составу корма было предложено добавлять желток куриного яйца, который абсолютно лишен витамина С (83, 84), а также сливочное масло (79) или рыбий жир (81). Удовлетворительные результаты были получены и на основном рационе, состоящем из овса, сена и воды. При этом сено предварительно подвергалось автоклавированию (42). Рекомендовалось также добавление к цынготрону рациону красной моркови, предварительно дважды автоклави-

Используй
в опытах на
дования по
мина С в ра
ного происх
в том или
профилакти
В качестве
ма на, Ла
витамина С
Морские
чала только
рост до мо
цынги рост
тела перед
При аутопс
дение зубо
2-я гру
1,0 см³ то
нок была
вариацией
диете. Жи
ными. При
и в перво
3-я гру
90 дней о
были тожд
ломкость
жены в э
В 4-й
Их рост ч
далась бо
опыта. У
в предыд
стоянии.
В 5-й
в день. Э
от цынги
найден
Биоло
С требуе
ность ис
в частно
ственные
Перв
в естес
в 1921—
способ,

Использование перечисленных выше типов цынготных рационов в опытах на морских свинках позволило произвести обширные исследования по распространению и количественному содержанию витамина С в разнообразных продуктах растительного и отчасти животного происхождения. Оценка относительного количества витамина С в том или ином источнике производилась главным образом по степени профилактического действия разных навесок испытуемого продукта. В качестве примера такого испытания можно привести данные Шермана, Ла-Мера и Кэмпбелла (86) по изучению содержания витамина С в соке томатов.

Морские свинки были разбиты на 5 групп. Первая группа получала только основной рацион. В начале опыта наблюдался хороший рост до момента проявления первых симптомов цынги. С развитием цынги рост приостановился, наблюдалось сильное понижение веса тела перед смертью, имевшей место в срок опыта от 26 до 34 дней. При аутопсии были обнаружены геморрагия, ломкость костей и выпадение зубов.

2-я группа морских свинок получала, кроме основного рациона, $1,0 \text{ см}^3$ томатного сока. Продолжительность жизни подопытных свинок была несколько больше и с более значительной индивидуальной вариацией, чем в первой группе, находившейся только на цынготной диете. Животные становились перед смертью хромыми и малоподвижными. При вскрытии были обнаружены те же симптомы цынги, как и в первой группе.

3-я группа получала $1,5 \text{ см}^3$ томатного сока. Свинки жили до 70—90 дней опыта и неизменно погибали от цынги, симптомы которой были тождественны симптомам предыдущих групп животных. Только ломкость костей и выпадение зубов были значительно менее выражены в этой третьей группе.

В 4-й группе свинки получали по $2,0 \text{ см}^3$ томатного сока в день. Их рост через 15 дней становился ниже нормы, и у животных наблюдалась болезненность суставов. Свинки были убиты на 70—90 день опыта. У них была найдена геморрагия, но в меньшей степени, чем в предыдущих группах. Зубы, десны и кости были в нормальном состоянии.

В 5-й группе животным выдавалось по $3,0 \text{ см}^3$ томатного сока в день. Это количество сока полностью предохраняло морских свинок от цынги и обеспечивало им нормальный рост. При вскрытии не было найдено никаких признаков заболевания цынгой.

Биологический метод анализа продуктов на содержание витамина С требует длительного времени. Это обстоятельство создало потребность искать другие более быстрые методы определения витамина С, в частности, химические, которые позволили бы получать количественные результаты без значительных погрешностей.

Первые попытки найти химический метод определения витамина С в естественных источниках были осуществлены Бессоновым в 1921—1923 гг. (87, 88). Бессонов предложил колориметрический способ, основанный на применении модификации реактива Фолин-

Ден и с а, в котором была несколько снижена концентрация фосфорной кислоты и в соответствующем количестве добавлена серная, соляная или азотная кислота. Растительные экстракты, содержащие витамин С, давали с указанным реактивом фиолетовое окрашивание. После же разрушения витамина С в этих экстрактах цветная реакция была отрицательной. Однако проверка метода, осуществленная рядом авторов (89, 90), не подтвердила специфичности цветной реакции Бессонова. Некоторые активные продукты не давали с реактивом характерного окрашивания, в то время как заведомо лишенные витамина С экстракты давали резко положительный результат. Несмотря на внесенные поправки (91), метод Бессонова не нашел широкого применения.

Наиболее совершенным и относительно специфичным оказался метод химического определения витамина С, опубликованный впервые Тилльмансом (92) в 1930 г. и усовершенствованный в последующие годы (93—95). В основу этого метода было положено использование синих растворов 2,6-дихлорфенолиндофенола, обесцвечивающихся в присутствии витамина С. После того как были получены чистые препараты витамина, титр краски стал устанавливаться по растворам витамина С известной концентрации. Итог титрованию подводится по количеству затраченного 0,001 N индикатора на данный объем анализируемого экстракта. Подсчет производится в миллиграмм-процентах, исходя из того, что 1 мг чистого витамина С по окислительному эквиваленту соответствует 11,4 см³ указанного выше раствора индикатора.

В реакцию Тилльманса был внесен ряд изменений, устраняющих недостатки и уточняющих итог анализа. Было установлено, что некоторые модификации метода Тилльманса дают при определении витамина С в свежем растительном материале точность до 90—95% (96). Для количественного определения витамина С в источниках животного происхождения были разработаны модификации того же метода различными авторами. В качестве примера можно привести метод Девятнина и Иосиковой (157), который с достаточной точностью позволяет определять в миллиграмм-процентах содержание витамина С в моче и крови.

Еще Зильва в своих экспериментах по изучению восстановительной способности антицинготных растительных соков применял раствор аммиачного серебра. Мур и Рей (97) использовали 0,4%-ный раствор азотнокислого серебра с целью обнаружения витамина С в надпочечниках контрольных и цинготных морских свинок и установили, что в то время как серебро в избытке отлагается в корковом слое надпочечника нормальных свинок, в надпочечниках цинготных животных восстановления и отложения серебра не наблюдается. Этот метод в 1934 г. использовали Жиро и Леблонд (98, 99), с целью гистологического анализа распределения витамина С в животных тканях.

Авторы установили, что большое количество витамина С локализовано в корковом слое надпочечника, в то время как мозговой слой почти лишен его. Семен-

яичники д...
время как молодые
интерстициальная
же как железистая
дено в ткани нерв
ния витамина С ок
тверждены и раз

Первая пош
ного агента, на
шена Х о л ь с
предохраняющ
растворяется в
в этиловом эфи
чительной неус
фльтрация на
водила к полно
лой среде ант
в нейтральной

Эти данные
(102, 103, 104,
виях антицид
а в щелочной
показано Х е
ва (107, 108),
потери антици
окисление акт
содержащие в
тот или иной

Бессон
что оксидаза
венно разруш
тверждал, что
той стороны,
Макколла
от нарушения

К тому же
к белковым с
и не относится
или минерал
ная реакция
кислотой (87)
растительным
недостаточно
анализа. Де
и окисления
цию. Кроме
из свежего ка
женное анти
ломтиков ка

ники и яичники давали реакцию, подобную корковому слою надпочечника. В то время как молодые фолликулы и фолликулярные клетки не содержат витамина С, интерстициальная ткань яичника грызунов и желтые тела очень богаты им, так же как железистая ткань гипофиза. Умеренное количество витамина С было найдено в ткани нервной системы и эпидермисе. Наиболее бедными в смысле содержания витамина С оказались соединительная и жировая ткани. Эти данные были подтверждены и развиты работами других авторов (100, 101).

Первая попытка изучить физико-химические свойства антицинготного агента, находящегося в растительных источниках, была совершена Хольстом и его сотрудниками. Было установлено, что предохраняющее от цинги вещество хорошо растворимо в воде, хуже растворяется в этиловом спирте и глицерине и совсем нерастворимо в этиловом эфире. Авторы отметили также, что оно отличается исключительной неустойчивостью. Кипячение растительных экстрактов или фильтрация на воздухе через различные фильтры, как правило, приводила к полной или частичной потере антицинготных свойств. В кислой среде антицинготный фактор оказался более устойчивым, чем в нейтральной.

Эти данные через несколько лет были подтверждены в ряде работ (102, 103, 104, 105). Было установлено, что при одних и тех же условиях антицинготный фактор в кислой среде более или менее стабилен, а в щелочной чрезвычайно быстро разрушается. В 1921 г. было точно показано Хессом и Унгером (106) и независимо от них Зильва (107, 108), а в 1923 г. Команом (109), что основной причиной потери антицинготных свойств растительными экстрактами является окисление активного агента. Пропускание воздуха через растворы, содержащие витамин С, приводило к полной его инактивации через тот или иной короткий отрезок времени.

Бессонов (110) в 1921 г. сделал важное открытие, установив, что оксидаза картофеля в присутствии кислорода воздуха почти мгновенно разрушает витамин С. Этот новый факт, с одной стороны, подтверждал, что витамин С является органическим веществом и, с другой стороны, служил убедительным аргументом против воззрения Макколлума (111), что цинга является болезнью, возникающей от нарушения состава минеральных веществ в диете.

К тому времени уже было известно, что витамин С не относится к белковым соединениям и не является ферментом (2—5), так же, как и не относится к каким-либо распространенным в растениях сахарам или минеральным солям (49, 50). Предложенная Бессоновым цветная реакция на витамин С с мономолибдено-фосфорно-вольфрамовой кислотой (87, 88), дававшая характерное фиолетовое окрашивание с растительными соками, обладавшими антицинготным действием, была недостаточно специфична, но в известных условиях пригодна для анализа. Действительно, разрушение витамина С путем нагревания и окисления понижало или полностью исключало эту цветную реакцию. Кроме того, например, сок, выжатый в присутствии кислоты из свежего картофеля, давал резкую реакцию и оказывал хорошо выраженное антицинготное действие на свинок. Когда сок выжимался из ломтиков картофеля, не обсыпанных лимонной или виннокаменной

кислотой, его антицынготные свойства сводились к нулю, так же как и способность давать цветную реакцию (87, 112). Добавление кислоты к такому соку не обеспечивало восстановления его антицынготных свойств и не возвращало ему способности давать фиолетово-синее окрашивание с реактивом.

Автор пришел к выводу, что эту цветную реакцию дает витамин С или точнее — радикал, входящий в структуру его молекулы. Для того, чтобы определить, что собою представляет этот радикал, были испробованы многочисленные хорошо изученные органические соединения. Реактив дал положительный результат только с двумя дифенолами: гидрохиноном и пирокатехином. Этот итог исследования привел автора к выводу, что в молекуле витамина С имеется группа из двух энольных гидроксильных групп.

Следовательно, указанными работами в 1921 г. было установлено, что в химическом отношении витамин С является органическим соединением, обладающим энольной группой и резко выраженными восстановительными свойствами. Последнее утверждение, что витамин С является сильным восстановителем, в то время еще не нашло общего признания.

Описанная Бессоновым цветная реакция хотя и означает восстановление молибденового соединения, все же приписать восстановительные свойства самому витамину С не было достаточных оснований. Зильва (113) предполагал, что витамин С в растительных соках постоянно сопровождается каким-то неизвестным восстановителем, который своим присутствием обеспечивает витамину относительную устойчивость, и что окисление действует на витамин С косвенным путем, через разрушение этого восстановителя.

Коннел и Зильва (114) в 1924 г. произвели сравнение восстановительной силы натурального лимонного сока, содержащего витамин С, с лимонным соком, подвергнутым нагреванию и подщелачиванию до полного исчезновения антицынготных свойств. Сравнение количеств восстановленного серебра и обесцвеченного перманганата дало возможность вычислить в процентах уменьшение количества веществ с редуцирующей способностью при разрушении витамина С. Нагревание в кипящей бане (при доступе воздуха в течение часа) в нейтральной среде или стояние (при доступе воздуха в течение часа) слегка подщелоченного лимонного сока разрушало большую часть заключенного в нем витамина С и снижало количество веществ, восстанавливающих нитрат серебра от 10 до 40% и от 18 до 42% соответственно. Когда же нагревание или действие щелочной среды доводилось до трех часов, разрушение витамина С было полным, а уменьшение веществ, восстанавливающих нитрат серебра, достигало от 20 до 60% и от 20 до 70% соответственно.

Те же опыты, проведенные с перманганатом, показали, что редуцирующая способность обработанного лимонного сока по сравнению с натуральным соком уменьшалась только на 5 и 6% соответственно.

В децитрированный свежий лимонный сок добавлялся раствор фенол-индофенола до прекращения обесцвечивания индикатора, т. е.

до полного исчезновения всей редуцирующей способности сока к этому реактиву (115, 116). Обработанный таким образом лимонный сок без промедления подвергался биологическому испытанию на морских свинках. Оказалось, что степень его антицинготного действия не претерпевала значительного изменения. Автору удалось путем выдачи трем морским свинкам, питавшимся скорбутической диетой, по $1,5 \text{ см}^3$ в день прореагировавшего с фенол-индофенолом лимонного сока сохранить жизнь животным до 43, 49 и 57 дней опыта. Увеличение дозы сока до 3 см^3 сохраняло жизнь животным на неопределенный срок, что свидетельствовало о наличии витамина С в лимонном соке после обработки его фенол-индофенолом.

На основании результатов этих опытов (115—118) Зильва сделал заключение, что редуцирующие вещества лимонного сока разрушаются с иной скоростью, чем витамин С.

Таким образом, существовали два диаметрально противоположных утверждения относительно редуцирующей способности витамина С.

Кроме того, значительную неясность вносило в вопрос о химической природе витамина С предположение о существовании двух отдельных биологически активных фракций. Впервые Скотт и Фоглиени (119, 120) в 1926—1927 гг. пришли к выводу, что лимонный сок содержит две фракции витамина С, которые могут быть разделены путем отгонки при 120°C . Одна фракция отгоняется, а другая сохраняется в остатке. Скармливание свинкам, находившимся на цынготной диете, фракции, связанной с отгоном, не давало никакого положительного результата. Животные заболевали цынгой. Свинки же, получавшие в добавление к диете остаток от отгона лимонного сока, прожили 100 дней, не понижая и не повышая своего веса тела. Одновременное же скармливание той и другой фракции обеспечило хорошее состояние подопытных свинкам и сходное с тем, которое наблюдалось при добавлении к диете контрольным животным натурального лимонного сока.

Бессонов (121) был также склонен считать, что существуют две фракции витамина С, обозначенные им как C_1 и C_2 . Их одновременное присутствие в диете автор считал необходимым для предохранения от цынги. Однако данные о двойственной природе витамина С не были подтверждены результатами дальнейших исследований.

В 1922 г. Бессоновым (122) был впервые получен препарат витамина С из сока капусты.

Автор использовал уксуснокислый свинец для удаления из капустного сока балластных веществ и применил метод концентрации фильтрата с последующей очисткой его от свинца. После высушивания концентрата был получен светложелтый гигроскопический порошок, который в дневных дозах по $0,1 \text{ г}$ предохранял морских свинок с весом тела в 600 г от заболевания цынгой. В этом препарате содержалось приблизительно до 1% чистого витамина С.

В 1925 году Зильва (124) установил, что основной уксуснокислый свинец в кислой среде осаждает из растительного сока балластные вещества, в щелочной же среде вместе с последними в осадок переходят

дит и витамин С. При помощи этого метода автору не удалось получить хороших результатов, Бессонов же (123) удалось найти способ приготовления кристаллического препарата, содержащего почти чистый витамин С. Этот способ сводился к следующему: сок капусты обрабатывался избытком уксуснокислого свинца в присутствии уксусной кислоты. Осадок удалялся, фильтрат же, содержащий витамин С, подщелачивался едким натром до $pH=8,2$. Подщелачивание вело к выпадению витамина С в виде осадка с частью балластных веществ. Витамин извлекался из этого осадка слабой уксусной кислотой, после чего вторично осаждался при помощи той же самой операции. Осадок вновь растворялся в слабой уксусной кислоте и подвергался обработке сероводородом с целью удаления свинца. Очищенный раствор подвергался конденсации при помощи выпаривания в вакууме. Остаток сушился, обрабатывался абсолютным спиртом и ацетоном. В результате всех этих операций получался бесцветный кристаллический препарат, ежедневная профилактическая доза которого для свинок в среднем равнялась 1,7 мг. Пять морских свинок, питавшихся скорбутической диетой, получая препарат в указанной выше дозе, прожили 9 недель, не проявив симптомов цинги. В то же время 10 контрольных свинок, питавшихся той же диетой, но без добавления препарата, все погибли к концу пятой недели.

Дважды проведенное криоскопическое определение молекулярного веса кристаллического препарата дало 200 и 230 (среднее 215). Точка плавления была отмечена при $47^{\circ}C$. Препарат содержал 45,57% углерода, 48,24% кислорода и 6,19% водорода. Кристаллы растворялись во всех пропорциях в воде, но были нерастворимы в эфире, бензине и некоторых других жирорастворителях.

В одной из последующих работ в 1928 г. Бессонов (125) приготовил калийное соединение кристаллического препарата витамина С и по содержанию калия определил его молекулярный вес, равным 184. Препарат этот давал фиолетовую реакцию лишь после гидролиза. Этот факт, по мнению автора, свидетельствовал о том, что диэнольная группа, определяющая реакцию, была связана.

Зильва (126, 127) применил фильтры различной молекулярной пропускной способности. Пропущенный через эти фильтры лимонный сок подвергался биологическому испытанию на свинках. В 1921 г. (126) первое исследование при помощи этого метода дало основание предполагать, что молекулярный вес витамина С близок к 400. В другой работе, опубликованной в 1924 г. (127), авторы вынуждены были признать, что молекулярный вес, равный 180, является более реальной величиной для витамина С.

Совершенно независимо от основной линии многолетних исследований, проводимых Бессоновым, Зильвой и другими авторами, в 1927 г. Сцент-Горги (128), работавший в биохимической лаборатории в Кембридже, впервые выделил из некоторых растений и из коры надпочечника (129) новое, очень неустойчивое вещество с резко выраженными восстановительными свойствами. Он определил его элементарный состав и молекулярный вес, оказавшийся равным 176.

Полагая, что кетогексон
роновой к
Химиче
в о р с, Х
что гексур
той с эмпи
структуру
ния была
был устан
В 1932
обладает
физико-хи
в растени
к предпол
Перво
Г и о р г
в 1932 г.
гексурон
цингой п
В раб
гексурон
умышлен
ного, а н
что преп
Необх
валось к
честве, п
кам, хра
углекисл
мощи пи
Ежедневная
ке св
1 мг гек
1 см³ ли
Только с
1 мг гек
1 см³ ли
Только с
В р
свинки
створен
* Н
** +

Полагая, что по своей химической структуре это вещество является кетогексоновой кислотой, одним из изомеров уже известной глюконовой кислоты, он назвал его гексуроновой кислотой.

Химическое строение гексуроновой кислоты впервые изучили Хаворс, Хирсти и Рейнолдс (131, 132) в 1932 г. Они доказали, что гексуроновая кислота является 6-карбоксигексокетоновой кислотой с эмпирической формулой $C_6H_8O_8$, по их предположению, имеющей структуру $CO_2H.CO.C(OH)=CH.CHON.CH_2OH$. Ее точка плавления была найдена при температуре $184-187^\circ$, а спектр поглощения был установлен с максимумом в области около $265-263\text{ м}\mu$ (132).

В 1932 г. уже было хорошо известно (130), что гексуроновая кислота обладает большим сходством с витамином С. Не только совпадение физико-химических свойств, но и строго параллельное распределение в растениях этих двух веществ дали Тилльмансу (133) основание к предположению, что витамин С идентичен гексуроновой кислоте.

Первое экспериментальное решение этой задачи было дано Сцент-Гиорги в 1930 г. (134) и Свирбели и Сцент-Гиорги в 1932 г. (135). Сцент-Гиорги установил, что полученная им гексуроновая кислота предохраняет морских свинок от заболевания цынгой при ежедневной выдаче животным в дозах, равных 1 мг .

В работе 1932 г. авторы использовали кристаллический препарат гексуроновой кислоты, полученной из надпочечников быка. Они умышленно использовали для получения препарата источник животного, а не растительного происхождения, с целью отвести возражение, что препарат содержит примеси витамина С из растительных тканей.

Необходимое для проведения опыта количество кислоты отвешивалось каждые восемь дней и растворялось в воде. Раствор в количестве, потребном для дневного введения подопытным морским свинкам, хранился в небольшой склянке при минус 18°C , в атмосфере углекислого газа. Этот препарат вводился свинкам через рот при помощи пипетки.

Ежедневная выдача каждой морской свинке сверх основного рациона	Количество животных	Средн. выжив. (опыт 90 дней)	Среднее число баллов оценки цыгготных симптомов*	Среднее изменение веса тела в граммах
1 мг гексуроновой к-ты	3	$55+^{**}$	0	41
1 см^3 лимонного сока	2	$55+$	2	81
Только основной рацион	9	26	15	-103
1 мг гексуроновой к-ты	7	90	0	281
1 см^3 лимонного сока	6	90	5	147
Только основной рацион	2	30	19	-144

В результате проведенного опыта было установлено, что все свинки, питавшиеся скорбутической диетой и получавшие 1 мг растворенного в воде препарата гексуроновой кислоты, остались живы

* Наивысшее число баллов — 24.

** + хлороформированы.

в продолжение трехмесячного опыта. Через 90 дней опыта при вскрытии у животных не было обнаружено никаких признаков цинги (см. таблицу). На основании этого факта, авторы пришли к выводу, что гексуроновая кислота и витамин С являются одним и тем же веществом.

Однако этот вывод вызывал сомнения по ряду причин. Прежде всего казалось мало вероятным, что профилактические дозы чистого витамина могут быть столь велики. Другие известные витамины оказывают профилактический и лечебный эффект в навесках, равных нескольким гаммам. Гексуроновая же кислота проявляла антискорбутическое действие на морских свинках в дозах, по крайней мере равных 1 мг.

Зильва (136) указал, что для морской свинки минимальной профилактической дозой сока лимона следует считать 1,5 см³. В этом объеме сока содержится всего 0,5 мг гексуроновой кислоты, т. е. вдвое меньше той дозы, которая по Сцент-Гиорги считается минимальной профилактической дозой. Кроме того, Зильва утверждал, что ему удавалось получать из лимонного сока концентраты витамина С, которые были активны в дозах менее 0,5 мг. На основании этого несоответствия доз препаратов витамина С из сока лимона и чистой гексуроновой кислоты, Зильва отрицал идентичность двух этих веществ. В связи с этим в 1932 г. Сцент-Гиорги (137) передал для изучения Зильва кристаллический препарат гексуроновой кислоты.

Зильва (138) посадил 6 морских свинок на жесткую цинготную диету с добавлением 1 мг гексуроновой кислоты на свинку в день. Опыт продолжался 55 дней. За этот срок времени вес животных неуклонно повышался:

	I	II	III	IV	V	VI
Вес свинок в начале опыта	260	275	300	280	295	310
Вес свинок в конце опыта	430	465	355	392	370	442

По окончании опыта, на 55-й день, никаких признаков цинги обнаружить не удалось при тщательном изучении всех шести животных.

Зильва признал, что этот результат эксперимента тождествен данным Свирбели и Сцент-Гиорги, но он говорит лишь о том, что в препарате Сцент-Гиорги содержится антискорбутный фактор. Эти суждения Зильва, как будто бы, оправдывались данными Оттара Рига и его сотрудников (139), полученными в 1932 г., о химической природе антискорбутного витамина. Риг взял в обработку сок из нескольких тысяч лимонов и апельсинов и получил кристаллы желтого цвета, которые были идентифицированы с наркотин¹. По словам авторов, этот препарат обладал явным антицинготным действием в дозах от 0,01 до 0,001 мг в день на свинку, т. е. по своей активности превышал все известные до того времени препараты витамина С. В связи с этим можно было сделать заключение, что гексу-

¹ Наркотин C₂₂H₂₃NO₇ принадлежит к главным алкалоидам опия.

роновая кислота не являлась чистым витамином, а лишь содержала его в виде примеси, составляющей менее 1% по весу. Но все многочисленные попытки других авторов воспроизвести результат опытов Р и г а, закончились неудачей. Сравнение биологической активности гексуроновой кислоты и метилнаркотина (140) показало, что последний совсем не обладал антицынготным действием, в то время как гексуроновая кислота неизменно предотвращала развитие цынги у подопытных животных.

М у р и Р э й в 1932 г. (144) опубликовали сообщение, что корковый слой надпочечника от здоровых морских свинок, будучи помещен в раствор азотнокислого серебра, давал резко выраженную реакцию на присутствие гексуроновой кислоты: в ткани откладывалось восстановленное серебро, в связи с чем она сильно темнела.

Корковый слой надпочечника от цынготных свинок, помещенный в раствор азотнокислого серебра, этой реакции совсем не давал. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что витамин С и гексуроновая кислота идентичны.

Несколько ранее Г а р р и с и Р э й (145) путем биологического эксперимента установили, что корковый слой надпочечника в три раза богаче витамином С по сравнению с соком апельсина. В то же время известно, что в апельсине в три раза меньше содержится гексуроновой кислоты, чем в корковом слое надпочечника. По мнению авторов, этот факт также служит доказательством в пользу того, что витамин С и гексуроновая кислота являются одним и тем же веществом.

Что гексуроновая кислота действительно является витамином С, свидетельствовали также работы Т и л ь м а н с а (141—143), в которых были приведены неопровержимые доказательства, вопреки данным З и л ь в а, в пользу того, что витамин С обладает исключительно сильной восстановительной способностью, чем и обуславливается обесцвечивание фенол-индофенолового индикатора при контакте с противocyнготными растительными соками. Получая из растений антицынготные препараты, Т и л ь м а н с обнаружил, что способность обесцвечивать фенол-индофенол находится в прямой зависимости от концентрации находящегося в них витамина С. Максимальным редуцирующим действием обладал препарат, который по своим антицынготным свойствам, а также по химическим признакам был тождествен гексуроновой кислоте. Параллельно попыткам идентифицировать гексуроновую кислоту с витамином С продолжались исследования химической природы этой кислоты. Тщательное изучение гексуроновой кислоты в 1933 г. дало твердое основание к заключению, что она не является изомером глюкуроновой кислоты. В связи с этим С ц е н т-Г и о р г и предложил переименовать гексуроновую кислоту в аскорбиновую кислоту. Это предложение было единодушно принято, и с тех пор название аскорбиновая кислота является синонимом витамина С.

Последнее оригинальное доказательство того, что гексуроновая, или аскорбиновая кислота действительно является чистым витамином

С, в 1933 г. дали М и х е е л ь и М о л ь (146). Они вводили под кожу морским свинкам раствор моноацетонаскорбиновой кислоты и не получили никакого антицинготного действия. Свободная же аскорбиновая кислота, введенная тем же путем, давала положительный результат.

Антицинготное действие было получено от моноацетон-аскорбиновой кислоты только при введении препарата через рот, что объясняется гидролизом эфира желудочным соком, освобождающим аскорбиновую кислоту. Это доказательство отменило все возражения, построенные на предположении, что антицинготная активность аскорбиновой кислоты обусловлена незначительной примесью к ней витамина С.

В конце 1933 г. М и х е е л ь (151, 152) привел окончательные доказательства, подтверждающие правильность предложенной Х и р с т о м (147, 148, 149) и независимо от него Э й л е р о м (150) формулы химической структуры витамина С — аскорбиновой кислоты.

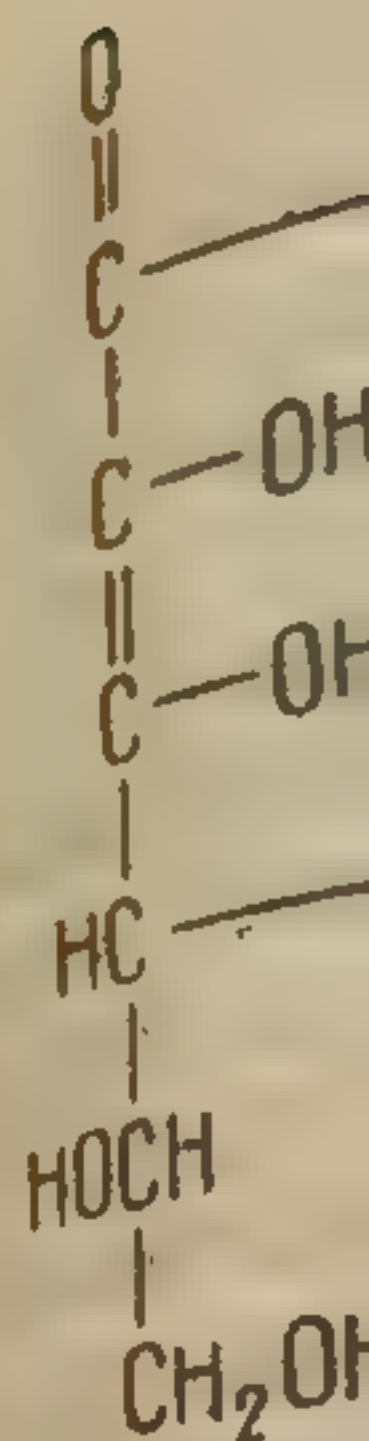
Первые сведения об осуществлении Р е й х ш т е й н о м синтеза витамина С были получены в 1932 г., когда структурная формула еще не была известна. В 1933 г. Р е й х ш т е й н (153) и независимо от него английские авторы Х а в о р с и Х и р с т (154) опубликовали методы синтетического получения аскорбиновой кислоты.

Р е й х ш т е й н в своих первых попытках получить синтетическую аскорбиновую кислоту взял, как исходный материал, *d*-ксилозу, из которой была получена *d*-аскорбиновая кислота. Этот препарат был сходен во всех отношениях с аскорбиновой кислотой, выделенной из растительных соков, но с противоположным знаком оптического вращения. Испытание на морских свинках показало, что *d*-аскорбиновая кислота биологически не активна. Работа была повторена, но в качестве источника синтеза была использована искусственно приготовленная *l*-ксилоза, из которой автор получил *l*-аскорбиновую кислоту, во всех отношениях сходную с естественным химически чистым продуктом. Ее биологическая активность была тождественна активности аскорбиновой кислоты, полученной из растений. Английские авторы также использовали *d*-и *l*-ксилозы, как исходный материал для синтеза и убедились в том, что биологической активностью обладает только *l*-аскорбиновая кислота, полученная из синтетической *l*-ксилозы.

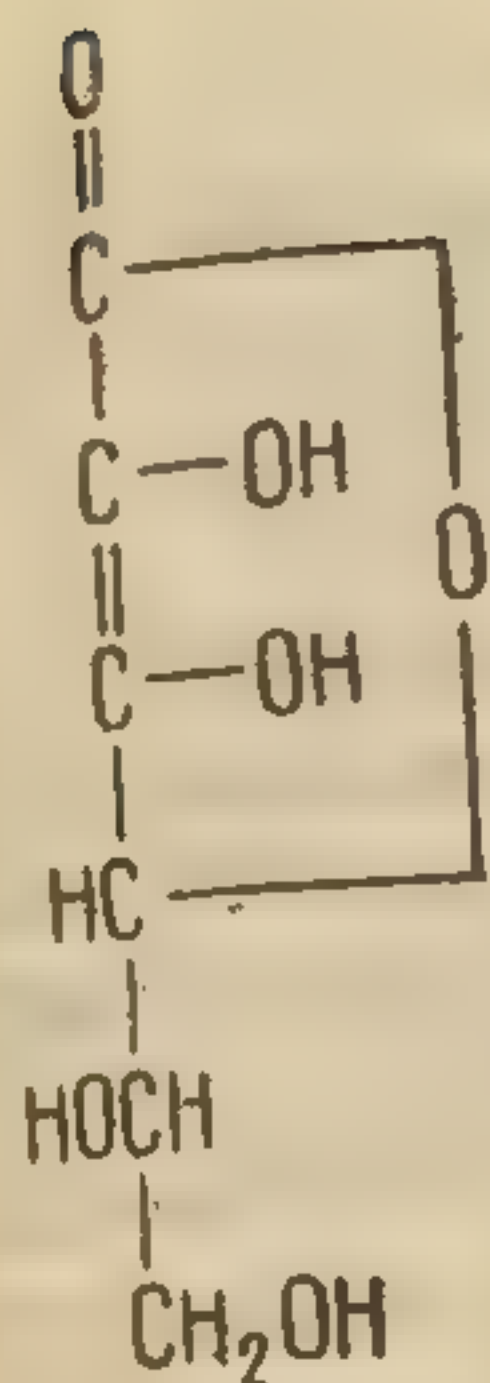
С того времени под обозначением витамина С, в химическом отношении, понимают только *l*-аскорбиновую кислоту. В последующих работах (155, 156) метод синтетического получения *l*-аскорбиновой кислоты был более усовершенствован, причем за исходный продукт синтеза был взят значительно более доступный продукт, чем *l*-ксилоза, — сорбит. Таким образом было завершено решение задачи о природе антицинготного витамина.

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНА С

Витамин С или *l*-аскорбиновая кислота имеет молекулярный вес 176 и в химическом отношении представляет собою лактон-2,3-диэнол-*l*-гулоновой кислоты. Его формула строения:

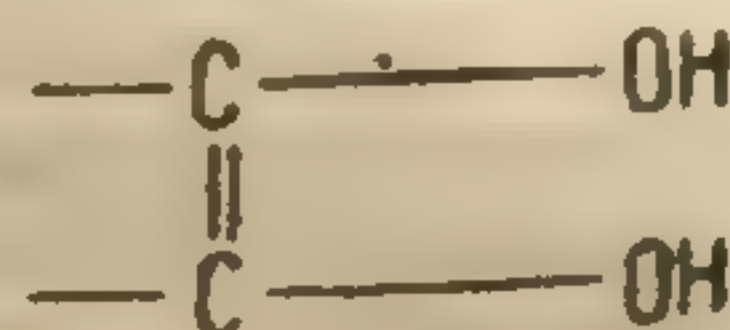


В крист
чив, в то В
свою биол
присутстви
162); медь
окисление
кислоты. В
она подвер
самоокисле
скорость
повышаетс
степени щ
(96).
Ряд фер
витамин С
в присутст
ного кисл
ствии кисл
аскорбино
носят кин
метных по
робно см.
восстанав
при знач
нии и в пр
той плати
Синтез
кислоты с
личными
считать д
2) из *d*-
помощи б
в *l*-сорбоз



Бесцветные кристаллы аскорбиновой кислоты с точкой плавления при 190—192° С очень хорошо растворяются в воде, несколько хуже в абсолютном спирте и ацетоне и совершенно нерастворимы в других жирорастворителях. В водном растворе аскорбиновая кислота дает спектр поглощения с максимумом в области около 265 мμ (158). Но положение вершины кривой спектра поглощения меняется в зависимости от кислотности среды (159).

Аскорбиновая кислота обладает сильно выраженными редуцирующими свойствами, что обусловлено наличием в ее структуре диэнольной группы:



В кристаллической форме витамин С устойчив, но то время как в растворах быстро теряет свою биологическую активность, особенно в присутствии воздуха и следов металлов (160—162); медь (163), серебро (164) катализируют окисление аскорбиновой кислоты. В щелочной среде она подвергается быстрому самоокислению, причем скорость этого процесса повышается с увеличением степени щелочности среды (96).

Ряд ферментов окисляет витамин С (96, 165, 166) в присутствии молекулярного кислорода. В отсутствие кислорода растворы аскорбиновой кислоты выносятся кипячение без заметных потерь (более подробно см. 96, 167). Водород восстанавливает витамин С при значительном давлении и в присутствии губчатой платины (112).

Синтез аскорбиновой кислоты осуществлен различными методами (168), среди которых основными следует считать два: 1) из l-ксилозы путем превращения в l-ксилозон; 2) из d-глюкозы путем редукции ее в сорбит, который при помощи бактериального окисления (*Bacterium xylinum*) переводится в l-сорбозу.

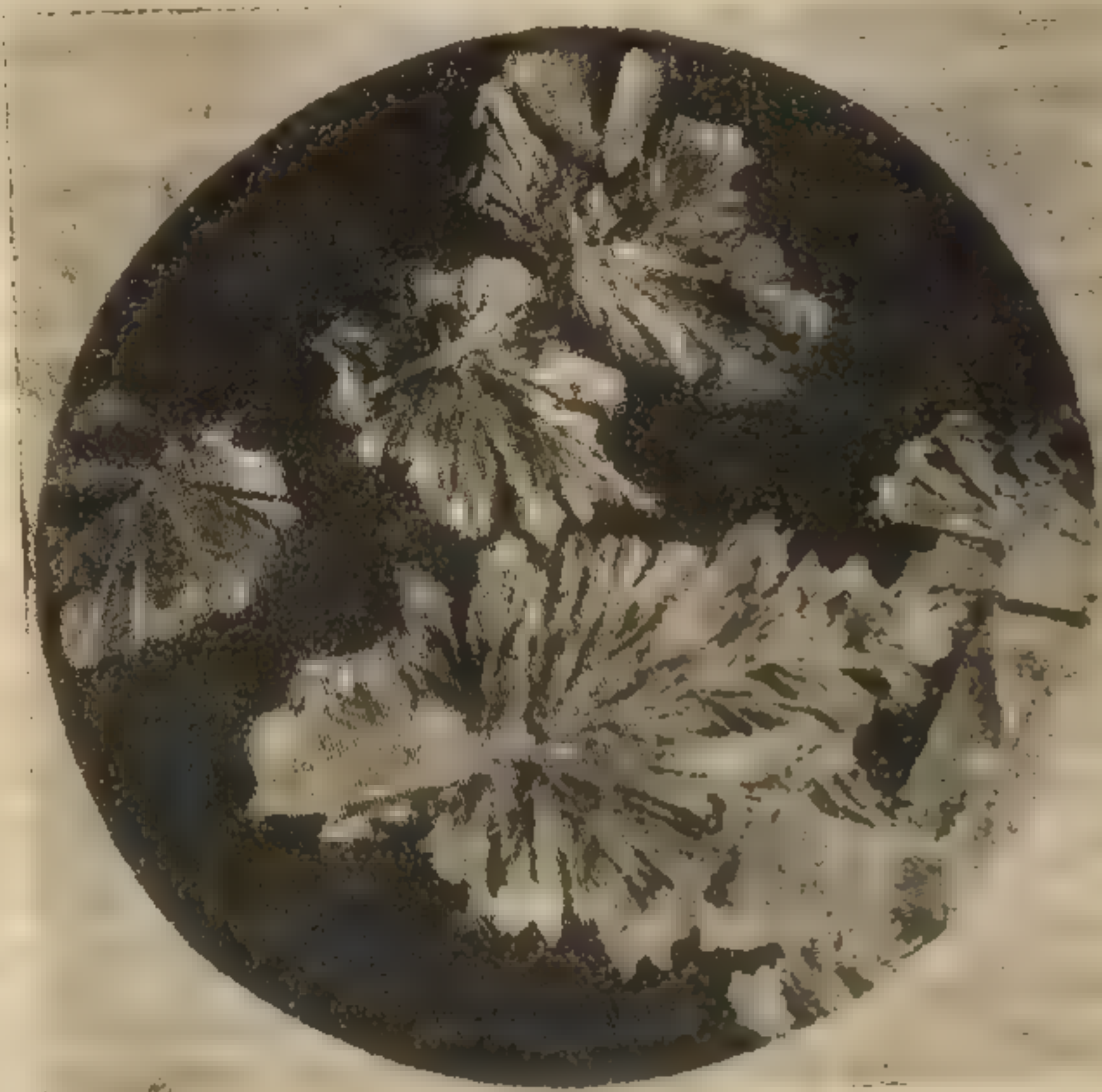


Рис. 26. Кристаллы витамина С.
(Из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

3. БИОСИНТЕЗ ВИТАМИНА С

Биосинтез аскорбиновой кислоты осуществляется некоторыми видами микроорганизмов, растениями и организмами птиц и млекопитающих животных, за исключением морской свинки, обезьян и человека.

Молочнокислые бактерии *Streptococcus lactis*, *S. cremoris*, *S. vitrovorus* на искусственной питательной среде способны синтезировать витамин С. *B. prodigiosus* и *B. bifidus* также осуществляют этот синтез, при условии наличия в синтетической питательной среде *d*-ксилозы (169, 170).

Синтез аскорбиновой кислоты у высших растений начинается с первых стадий герминации. При проращивании гороха следы аскорбиновой кислоты, по данным Гарриса и Рэя (171), могут быть обнаружены через 24 часа. К 96 часам концентрация ее в семядолях резко повышается. По данным же Шмидта и Кармановой (172, 173), при температуре 15—16° С заметное образование аскорбиновой кислоты в горохе наблюдается уже после 6-часового роста (9,0—10,0 мг-%) и постепенно повышается, достигая максимума по истечении 66—72 часов роста (36,0—38,0 мг-%). В корешках, на третьи сутки прорастания, количество аскорбиновой кислоты достигает 35,0—37,0 мг-%, после чего начинает постепенно падать и на двадцатый день снижается до 9,0—10,0 мг-%.

Процесс синтеза аскорбиновой кислоты в семядолях гороха может совершаться и при удалении зародыша. В этих условиях измельченные семядоли через 72 часа опыта накапливают на 72% больше, чем цельные горошины (173, 174). В отличие же от бобовых, эндосперм зерновых культур не осуществляет синтеза аскорбиновой кислоты после удаления зародыша, и максимум накопления аскорбиновой кислоты при нормальном прорастании достигается у них только через 10—12 дней (174).

Семена ряда видов растений (*Cucurbiata*, *Raphanus*, *Zea*, *Avena* и др.) при прорастании на свету, без доступа CO₂, т. е. при отсутствии фотосинтеза, на ранних стадиях прорастания синтезируют витамин С. В тех же условиях, но при изоляции зародышей от семядолей, образование аскорбиновой кислоты значительно понижается. Однако из этого правила имеются исключения. Так, проростки *Vicia faba*, изолированные от семядолей и при исключении фотосинтеза, сохраняют обычный уровень содержания аскорбиновой кислоты (175). Изолированные от семядолей зародыши гороха, находящиеся на стерильной питательной среде, осуществляют синтез витамина С, используя для этой цели маннозу (180).

Перечисленные факты свидетельствуют, что в семядолях бобовых синтез аскорбиновой кислоты совершается, независимо от развивающегося проростка, в то время как у зерновых культур этот процесс находится в зависимости от развивающегося зародыша. Биосинтез аскорбиновой кислоты в растениях регулируется внешними факторами, среди которых свет, температура и некоторые химические агенты ока-

зывают существенное влияние на этот процесс. Так, корневища *Stachys* при прямом действии света становятся зелеными и при этом обогащаются аскорбиновой кислотой (176). У однодольных повышается синтез аскорбиновой кислоты при изменении условий в сторону стимуляции фотосинтеза (177).

Отдельные части спектра оказывают разную степень стимулирующего действия на синтез витамина С в растениях. Наиболее активным является белый и красный свет. Активность лучей разной длины волны постепенно понижается, последовательно от красных к оранжевым, от оранжевых к зеленым и голубым лучам (178, 179).

Согласно имеющимся данным, зеленые листья часто более богаты витамином С, чем другие органы растений (170, 182, 224, 225). Кроме того, установлено, что наибольший запас аскорбиновой кислоты создается в тех плодах, в которых развитие хлоренхимы достигает наиболее высокой степени (напр., шиповник и др.), что, весьма вероятно, связано с предшествующей активностью хлорофилла (181). Все же биосинтез аскорбиновой кислоты в растениях не находится в абсолютной зависимости от хлорофилла. В этиолированных побегах гороха на пятый день роста наблюдается обычный уровень накопления аскорбиновой кислоты (172, 183). При исключении фотосинтеза на первых стадиях развития, у ряда других видов растений (175) ее образование совершается нормальным путем, за счет естественных запасов питательных веществ. Было также показано (82), что в листьях гороха во время процесса фотосинтеза содержание аскорбиновой кислоты снижается. При затемнении же листьев непосредственно после освещения концентрация аскорбиновой кислоты увеличивается. Однако полное и длительное затемнение растения приводит к потере основной части запасов аскорбиновой кислоты (182).

В плодах томата концентрация аскорбиновой кислоты увеличивается пропорционально количеству света, полученного в продолжение периода их созревания (185, 186). При укороченном же световом дне и пониженной температуре содержание витамина С в томатах уменьшается. При перемещении же растения из тени на солнечный свет в зеленых плодах томата концентрация аскорбиновой кислоты повышается на 66% (187). Следует считать доказанным, что отложение запасов аскорбиновой кислоты растениями находится в прямой зависимости от степени и продолжительности солнечной иррадиации в течение вегетационного периода (223).

Температура внешней среды оказывает значительное влияние на синтез витамина С в растениях. Так, *Bryophyllum calycinum* при содержании в темноте при 20° С в течение 48 часов понижает, а при 7° или 37° С повышает уровень содержания аскорбиновой кислоты (183). При прорастании семян снижение температуры с 25 °С до 6° С стимулирует синтез витамина С (174).

Избыток угольной кислоты тормозит накопление аскорбиновой кислоты в растении (174). Добавление солей марганца к питательной синтетической среде почти вдвое повышает синтез витамина С растением. Предполагается, что марганец включается в ферментативный

процесс в составе кофермента при биссинтезе аскорбиновой кислоты (184). Положительное влияние на синтез витамина С в растениях было отмечено при включении в питательную среду соответствующих количеств KCl , $Ca_3(PO_4)_2$ и $Ca(NO_3)_2$, что, повидимому, связано с благотворным действием этих реактивов на метаболизм углерода и азота (183).

Изучение синтеза аскорбиновой кислоты тканями животного организма производилось преимущественно *in vitro*.

Г у а и Г о ш (188) в 1934—36 гг. сообщили, что экстракты из таких органов, как селезенка, печень и сердечная мышца, при контакте с маннозой, дают выход аскорбиновой кислоты. Этот факт авторы объясняли наличием в тканях специфического фермента, превращающего маннозу в витамин С. Фермент, обладающий таким же действием, был найден и в растениях. Так, экстракт из прорастающих семян *Phaseolus mungo* оказался весьма богатым этим веществом.

В опытах с тканевой кашицей авторы получили интересные результаты. К 0,2 г ткани добавлялось 2 см³ фосфатного буфера (рН 7,4), 3 см³ раствора Рингер-Локка и 1 см³ 2%-ного раствора испытуемого сахара. В качестве контроля бралась та же самая смесь тканевой кашицы с перечисленными реактивами, за исключением сахара, вместо которого добавлялся 1 см³ дистиллированной воды. Через 3 часа инкубации при температуре 37° С производилось определение витамина С.

Тканевая кашица готовилась из печени, почек и селезенки крыс. Были испытаны различные сахара: фруктоза, галактоза, арабиноза, ксилоза и манноза. Прирост количества аскорбиновой кислоты в тканевой кашице, приготовленной из вышеперечисленных органов, после инкубации наблюдался только в присутствии маннозы. Другие же сахара дали неопределенные результаты.

Сравнительное изучение способности ткани печени разных видов животных осуществлять конверсию маннозы в аскорбиновую кислоту *in vitro* дало следующие результаты:

Ткань печени	Изменение концентрации аскорбиновой кислоты (в мг на 1 г ткани)	Ткань печени	Изменение концентрации аскорбиновой кислоты (в мг на 1 г ткани)
крысы	+0,300	морской свинки нормальной	—0,030
кролика	+0,040	морской свинки цынготной	—0,020
голубя	+0,053	обезьяны	—0,010

Внутривенное введение растворов сахаров, по данным Г у а и Г о ш а, повышало содержание витамина С в печени, почках, в стенках кишечника и надпочечниках, причем максимальное повышение концентрации аскорбиновой кислоты наблюдалось после введения маннозы. В том же аспекте этот вопрос решают в ряде работ другие авторы, свидетельствующие о наличии синтеза аскорбиновой кислоты из маннозы животными тканями (199—204). Однако эти данные противоречивы и не согласуются с итогами других исследований (205—212).

В экспери
ственным кор
повышает вы
30 мг в день
введения в ор
(216, 217), ср
обмена (218)
Изучение
и мозга, взя
показало, ч
синтез, то в
крыс, получ
В ткани печ
а в ткани м
к питательн
тов углеводов
Манноза же
не эффектив
Из пере
стительных
тии фермен
внешних и
служат осн
ний и жи
Противо
углеводов
фигурацию
(221), возм
Было пок
маннозы в
марганца
способност
свинки и
низкой ко
(199). Тка
осуществл
Повыш
крысы по
ческих ве
цией тка
вуют вре
В 193
за едини
равная 0
лимонно

В экспериментах на крысах было обнаружено, что выдача с естественным кормом ежедневно по 20—50 мг хлорэтана и хлоралгидрата повышает выделение с мочой аскорбиновой кислоты с 0,2 мг до 10—50 мг в день (213, 215). В меньшей степени это явление выражено при введении в организм животных многочисленного ряда других веществ (216, 217), среди которых имеются некоторые метаболиты углеводного обмена (218).

Изучение синтеза аскорбиновой кислоты тканью печени, почек и мозга, взятой у нормальных крыс и крыс, получавших хлорэтан, показало, что ткань нормальных животных, если и осуществляет синтез, то в крайне незначительной степени, и то время как ткань крыс, получавших хлорэтан, определенно синтезирует витамин С. В ткани печени и почек этот синтез совершался наиболее интенсивно, а в ткани мозга и мышц в значительно меньшей степени. Добавление к питательной среде дифосфата гексозы и некоторых других метаболитов углеводного обмена обеспечивало максимальный уровень синтеза. Манноза же, глюкоза и *l*-кетогулоновая кислота были совершенно не эффективны (219).

Из перечисленных фактов видно, что биосинтез витамина С в растительных и животных тканях, повидимому, совершается при участии ферментной системы и находится под контролем многочисленных внешних и внутренних факторов. Однако еще неясно, какие вещества служат основой для синтеза аскорбиновой кислоты в организме растений и животных.

Противоречивые данные об использовании организмами некоторых углеводов в биосинтезе витамина С, имеющих соответствующую конфигурацию молекулы, например, маннозы (180, 188, 220) или *l*-сорбозы (221), возможно, объясняются нетождественными условиями опыта. Было показано, что для успешного биологического превращения маннозы в *l*-аскорбиновую кислоту необходимо присутствие следов марганца (199), что не было учтено некоторыми авторами. Отсутствие способности к биосинтезу аскорбиновой кислоты у человека, морской свинки и обезьяны некоторые авторы пытались объяснить слишком низкой концентрацией марганца в тканях этих видов организмов (199). Ткани растений также нуждаются в присутствии марганца для осуществления биосинтеза витамина С (181).

Повышение же содержания аскорбиновой кислоты в организме крысы после введения ряда чужеродных организму (213—215) химических веществ, повидимому, объясняется детоксифицирующей реакцией тканей. При помощи избытка витамина С ткани противодействуют вредному влиянию токсинов (219, также 189—198).

4. СТАНДАРТЫ ВИТАМИНА С

В 1934 г. (222) был предложен новый стандарт для витамина С: за единицу активности принята навеска чистой аскорбиновой кислоты, равная 0,05 мг, что соответствует противоцинготной активности 0,1 мг лимонного сока (стандарт 1931 г.).

5. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА С

Вследствие биосинтеза аскорбиновой кислоты тканями растений и многих видов животных, она широко распространена в естественных источниках. Наиболее богатыми витамином С являются растения, причем некоторые виды за период вегетации создают исключительно большие запасы аскорбиновой кислоты. Эти запасы отлагаются главным образом в листьях, в плодах или ягодах и в корнеплодах. Данные о распределении витамина С в естественных источниках собраны и систематизированы Б у к и н ы м (96) и Л а в р о в ы м (250). Приведем некоторые примеры: так, в листьях капусты содержится в среднем от 50 до 150 мг-% аскорбиновой кислоты, в листьях салата — 10 мг-%, щавеля — 12—14 мг-%, укропа — 135 мг-%, петрушки — 100 мг-%. В зеленом луке — 16,5—33 мг-% (в луковице от 2 до 10 мг-%). В чесноке 10 мг-%. Хрен содержит около 100 мг-%, картофель — 6—17 мг-%. Томаты — 20—40 мг-%. Перец сладкий — 100—400 мг-%, горький — 200—300 мг-%. Шиповник — мякоть плодов северных разновидностей 2000—4500 мг-%. Апельсин — 66 мг-%, лимон — 50 мг-%, мандарин до 40 мг-%. Яблоки антоновка и другие северные сорта в среднем около 33 мг-%. Ягоды черной смородины от 100 до 400 мг-%, листья — до 200 мг-%, южные сорта — 5—17 мг-%; красная смородина 8—16 мг-%, крыжовник — до 50 мг-%.

Животные продукты, как правило, содержат значительно меньше аскорбиновой кислоты. Так, в яйце курицы витамин С отсутствует. В мышцах быка содержится всего 0,9 мг-%. Высокой концентрации аскорбиновая кислота достигает в надпочечнике: 130—150 мг-% и в гипофизе — 126 мг-%.

Молоко коровы постоянно содержит витамин С, но в зависимости от сезона года наблюдаются значительные колебания в уровне концентрации аскорбиновой кислоты (от 0,7 до 2,6 мг-%).

В перечисленных примерах содержания аскорбиновой кислоты указана концентрация, соответствующая свежему продукту. Хранение же растительных и животных продуктов, содержащих витамин С, как правило, ведет к относительно быстрой потере этих запасов, причем скорость процесса инактивации аскорбиновой кислоты в различных источниках значительно варьирует. Потеря биологической активности обусловлена действием физико-химических факторов (свет, температура, кислород воздуха, следы меди, железа и др.) и биохимических агентов, к числу которых относятся ферменты, окисляющие аскорбиновую кислоту. Еще в 1931 г. С с е н т - Г и о р г и (226) получил из листьев капусты раствор фермента, обладающего значительной окислительной способностью по отношению к витамину С. Этому ферменту автор присвоил название гексоксидазы. Ферменты, окисляющие аскорбиновую кислоту, были выделены и из других источников и им были присвоены названия: аскорбиноксидаза (227) и аскорби-наза (228).

Под действием окислительных ферментов аскорбиновая кислота превращается в дегидроформу, которая чрезвычайно быстро переходит

в необратимо-окисленное состояние с полной потерей биологической активности.

В зависимости от концентрации аскорбиназы в том или ином источнике витамина С скорость процесса инактивации может значительно варьировать. Например, аскорбиназы чрезвычайно мало в плодах цитрусовых растений и в плодах шиповника (229), в связи с чем при их хранении содержание аскорбиновой кислоты относительно стабильно. Примером противоположного характера могут служить некоторые сорта капусты, хрен и в особенности огурец, в которых содержание аскорбиназы относительно велико (229). В растертой ткани хрена в присутствии кислорода воздуха аскорбиновая кислота чрезвычайно быстро окисляется в дегидроформу (230).

В животных тканях не найден специальный фермент, окисляющий аскорбиновую кислоту. Повидимому, катализатором этого процесса окисления являются ионы меди (231—233).

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА С

Аскорбиновая кислота, повидимому, необходима для жизнедеятельности самых разнообразных форм живых существ. Потребность в аскорбиновой кислоте удовлетворяется у преобладающего большинства видов микроорганизмов, растений и животных путем совершающегося биосинтеза. Однако некоторые формы организмов не способны к биосинтезу витамина С и всецело находятся в зависимости от постоянного притока его с продуктами питания или из питательной среды.

Из микроорганизмов, могущих служить примером относительного гетеротрофизма к витамину С, можно указать на водоросль *Nematococcus pluvialis*, которая требует для своего роста притока аскорбиновой кислоты из внешней среды (234). К той же категории могут быть отнесены некоторые другие виды зеленых водорослей и флагеллаты, содержащие хлорофилл (*Euglena gracilis*, *E. viridis*, *Chlamydomonas dorsiventralis*, *C. orbicularis*, *Chlorogonium euchlorum*, *Uronema Barlowi* и др.), для которых аскорбиновая кислота является важным ростовым фактором (234), но не абсолютно необходима для жизни этих организмов (235). Экспериментальное изучение влияния аскорбиновой кислоты на рост растений дало противоречивые результаты. Так, Кёгль и Гааген Смисс (240) не могли заметить какого-либо влияния аскорбиновой кислоты на рост зародыша, изолированного от семядолей. В то же время Хаузен (183) нашел, что витамин С не только резко стимулирует рост и увеличивает вес молодого растения (гороха), но и повышает на последующих стадиях развития уровень содержания аскорбиновой кислоты в созревающих семенах. Это различие результатов в упомянутых исследованиях, возможно, объясняется неодинаковой методикой, применявшейся в работах. Хаузен, в отличие от Кёгля, отделял эмбрион от семядолей только после семидневного прорастания и пользовался дозами аскорбиновой кислоты, в десятки раз превышающими дозировки Кёгля (170).

Было установлено (241) в опытах с изолированными от семядолей эмбрионами гороха, что добавление к синтетической питательной среде тиамин, стимулируя биосинтез, повышает содержание витамина С в проростке.

В опытах с разновидностями гороха установлена большая вариация в степени реакции на равные дозы аскорбиновой кислоты. Увеличение веса растения колебалось от 103 («Little Marwell») до 213% («Perfektion») по сравнению с контролем, не получавшим аскорбиновой кислоты (241).

По данным ряда авторов (242, 243), роль аскорбиновой кислоты в организме растений частично сводится к катализу процесса конденсации формальдегида в сахар.

Вопрос о значении витамина С для простейших и беспозвоночных животных еще не изучен до настоящего времени.

Известно, что среди флагеллат трипанозомы *Schyzotrypanum cruzi* (236), так же как *Trichomonas columbae*, *Tr. foetus* и *Eutrichomastix colubrorum* (237, 238) используют аскорбиновую кислоту в качестве ростового фактора. Опыты, проведенные на последней форме, показали, что трипанозомы положительно реагируют не только на *l*-аскорбиновую кислоту или *d*-арабоаскорбиновую и *d*-глюко-гепто-аскорбиновую кислоты, которые в той или иной степени обладают биологической активностью витамина С, но и на *d*-глюко-аскорбиновую кислоту, которая не активна против цынги (239). Трипанозомы *Tr. equiperdum*, которыми были заражены морские свинки, содержали в протоплазме витамин С, количество которого варьировало на разных этапах развития инфекции. При авитаминозе С, вызванном у зараженных трипанозомами морских свинок, аскорбиновая кислота исчезает из протоплазмы трипанозом, но жизнеспособность их при этом, повидимому, не страдала: у цынготных зараженных свинок в крови наблюдалось множество трипанозом (262).

При изучении двух видов парамеций (*P. caudatus* и *P. aurelia*) не было найдено в плазме витамина С (262) при помощи метода Жиро и Леблонд (263).

В тканях ряда беспозвоночных животных Неспор и Венич (258) не удалось обнаружить аскорбиновой кислоты, за исключением двух видов: *Potamobius astacus* и *Helix pomatia*.

В связи с этим авторы полагают, что витамин С не играет существенной роли в процессах жизни беспозвоночных животных.

Жиро и Леблонд (263, 264) удалось гистохимически изучить распределение аскорбиновой кислоты в клетках разных тканей животного организма и показать, что она расположена перинуклеарно и часто связана с аппаратом Гольджи (265). Из этого правила имеются исключения, к числу которых относятся эндотелий капилляров. В клетках эндотелия наблюдается не только перинуклеарное распределение аскорбиновой кислоты, но и диффузное ее рассеивание по разным участкам клеток, вне связи с аппаратом Гольджи (266).

Симптомокомплекс авитаминоза С, известный под названием цынги или скорбута, возникает только у тех видов млекопитающих животных (обезьяны, морская свинка), организм которых, подобно организму человека, лишен способности осуществлять биосинтез аскорбиновой кислоты.

Симптомы цынги были неоднократно описаны и систематизированы (96, 244—247). Следует подчеркнуть, что основными признаками этого заболевания являются геморрагия, обусловленная изменениями

резистентности
фикации в
и остеопор
дегенераци
Перечни
к предполо
или непосред
работки
ществ, обе
ность ткан
или для со
способности
точных э
обеспечива
клеточных
252).

В о л
ками (250)
зательства
аскорбино
отношение
коллагено
торое явл
связывающ
вые масс
этого пре
видели в
тических
недостаток
ном веще
няется в
In vivo р
ткани в
животных
аскорбино
останавли
быстро, н
ких при
цынги. Н
гласии с д
готных ж
тканые
инфузорн
мального
ронных
восстанов
волокна
В о л

резистентности капилляров, нарушение нормального процесса ossификации в зонах роста костей, ведущее к дегенерации остеобластов и остеопорозу, а также к депрессии одонтобластов, сопровождающейся дегенерацией ткани зубов.

Перечисленные патологические явления послужили основанием к предположению, что витамин С в организме животных необходим или непосредственно для выработки межклеточных веществ, обеспечивающих прочность тканевых образований, или для сохранения жизнеспособности и функции тех клеточных элементов, которые обеспечивают создание межклеточных структур (247—252).

Вольбах с сотрудниками (250—252) искал доказательства ■ пользу того, что аскорбиновая кислота имеет отношение к образованию коллагенового вещества, которое является субстанцией, связывающей клетки в тканевые массы. Подтверждение этого представления авторы видели ■ том, что у скорбических животных имеется недостаток в интерстициальном веществе, который устраняется выдачей витамина С. In vivo регенерация костной ткани в условиях питания животных пищей, лишенной аскорбиновой кислоты, приостанавливается чрезвычайно быстро, когда еще нет никаких признаков проявления цинги. Кроме того, в согласии с данными Вольбаха, рядом авторов установлено, что у цинготных животных теряется способность образовывать соединительнотканые коллагеновые волокна. При интраперитонеальном введении инфузорной земли, при недостатке витамина С, не происходит нормального образования соединительнотканной капсулы вокруг посторонних частиц. Выдача витамина С подопытным животным ведет к восстановлению утраченной способности образовывать коллагеновые волокна (цит. по Роскину, 258).

Вольбах и Бессей (254) собрали данные, указывающие, что



Рис. 27. Цинга. Петехиальная геморрагия на ногах.

(Из Eddy a. Dalldorf, The Avitaminoses, 1944).

аскорбиновая кислота оказывает прекрасное действие на заживление ран у людей, испытывавших недостаток витамина С (см. также 259—261).

Имеются экспериментальные доказательства в пользу того, что l-аскорбиновая кислота является активатором роста тканевых культур. Так, добавление от 0,1 до 0,5 мг-% аскорбиновой кислоты в питательную среду, содержащую сыворотку крови, пептон и другие вещества, стимулирует пролиферацию куриных моноцитов (255).

Было обнаружено также стимулирующее влияние аскорбиновой кислоты на рост ткани мышинной саркомы на синтетической питательной среде (256). Установлено также, что аскорбиновая кислота ока-

зывает положительное действие на образование фибрилл в культурах фибробластов (253).

Чэ м б е р с и К а м е р о н (257) провели наблюдение над культурой тканей почек и паратироидных желез морских свинок и почек и кишечника эмбрионов цыплят. Они обнаружили, что культура на плазме и сыворотке, взятой от скорбнутых морских свинок, в отличие от контроля, прекращает рост. Присутствие



Рис. 28. Скорбутический гингивит.

(Из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

l-аскорбиновой кислоты, по мнению авторов, безусловно необходимо для активной жизнедеятельности культур тканей.

Механизм биологического действия аскорбиновой кислоты еще не изучен. На основании физико-химических свойств этого соединения можно предполагать об его участии в функции окислительно-восстановительной системы организма, в качестве переносчика водорода. По предположению С цент-Г и о р г и (267) аскорбиновая кислота вовлекается в реакции, связанные с процессом дыхания:

1) Аскорбиновая кислота + O_2 $\xrightarrow[\text{гексоксидаза}]{\text{ионы Cu}}$ дегидроаскорбиновая кислота + H_2O_2

2) Флавон + H_2O_2 $\xrightarrow{\text{пероксидаза}}$ окисленный флавон + H_2O

3) Окисленный флавон + аскорбиновая кислота \rightarrow дегидроаскорбиновая кислота + флавон.

4) Дегидроаскорбиновая кислота + глутатион \rightarrow аскорбиновая кислота + окисленный глутатион

5) Окисленный глутатион + фосфат глюкозы \rightarrow глутатион + CO_2 + H_2O .

Существуют предположения, что аскорбиновая кислота является коферментом или частью кофермента. Действительно, она опреде-

ленно актив
фосфатазу, p
биновой кис
274) пониж
навливают у
раза печени
лиза с разб
после реак

Витамин
рованной ф
ной аскорб
пресноводн
в то время
структура
название «
выделялось
обладает о
было найд

Наличи
жению о п
точки зрен

7. СПЕЦ

Антиц
фична, в с
находяща
ски возмо
кислоты
сопоставл
чение: 1)
играет от
2) в пято
Кроме то
d-Аск
новой ки
положны
жениях,
аскорбин
вой кис
положен
биологи
активной
положен
вает цы
С (286).
l-рамно-

ленно активирует ряд ферментов, например, тирозиназу, нуклеазу, фосфатазу, папаин, амилазу и др. (268—272). При отсутствии аскорбиновой кислоты в организме человека (273) и морских свинок (269, 274) понижается концентрация эстеразы. Выдача витамина С восстанавливает уровень содержания эстеразы до нормы (275). In vitro эстераза печени, частично потерявшая свою активность вследствие диализа с разбавленной соляной кислотой, вновь приобретает активность после реакции с аскорбиновой кислотой (274).

Витамин С найден в животных и растительных тканях в комбинированной форме (276—281), причем в разных тканях процент связанной аскорбиновой кислоты сильно варьирует. Например, в печени пресноводных рыб он достигает 20% от общего количества витамина, в то время как в мышцах он не превышает 0,5% (280). Химическая структура комбинированной формы аскорбиновой кислоты, носящей название «аскорбиноген», еще не изучена. Вещество это неоднократно выделялось из различных источников (276—282). «Аскорбиноген» обладает очень слабой антицинготной активностью (282). В его составе было найдено: С — 25,86%, Н — 5,97%, N — 5,97%, Р — 0,55%.

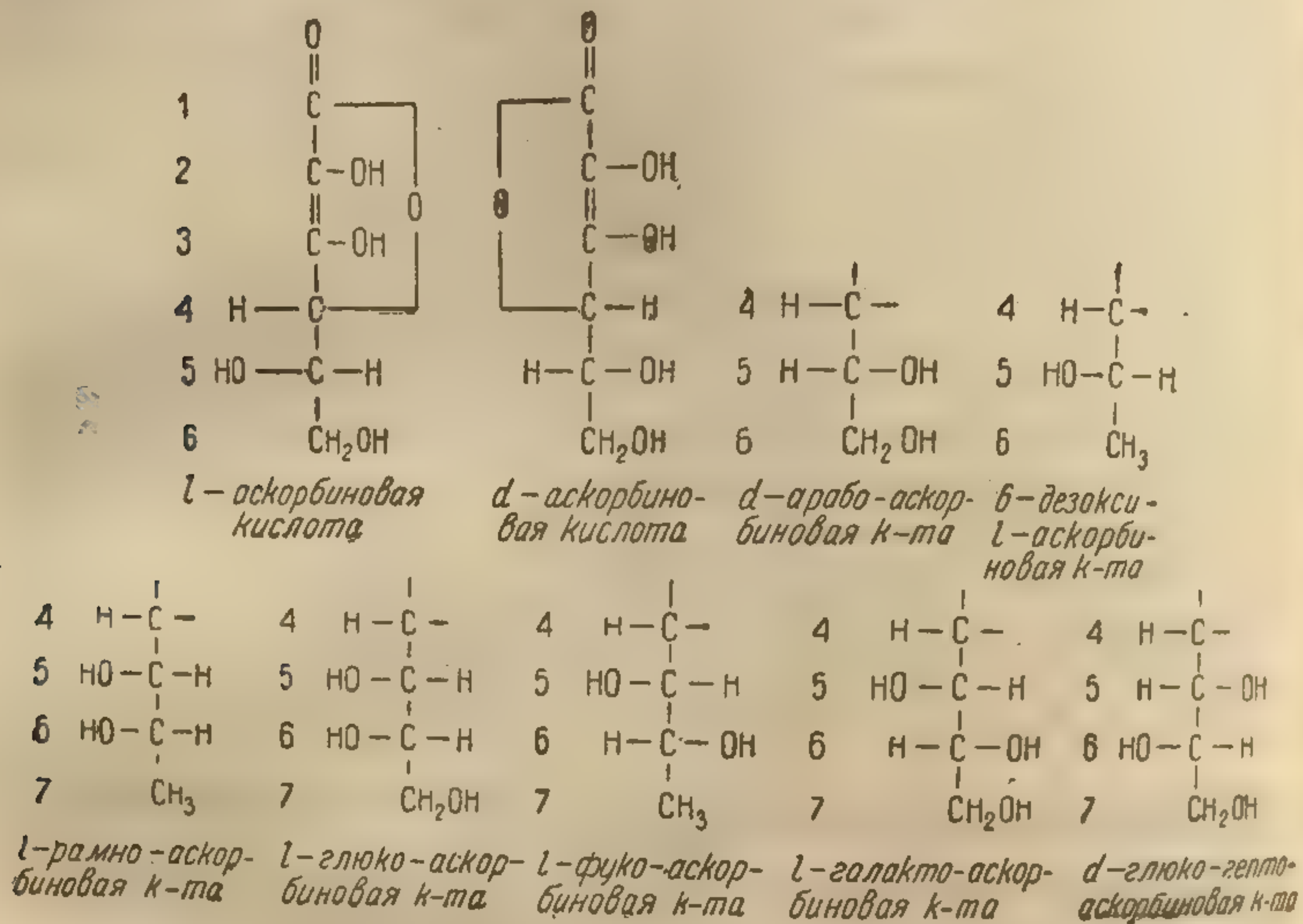
Наличие азота и фосфора может служить основанием к предположению о принадлежности его к коферментам. Однако в пользу этой точки зрения нет достаточных экспериментальных доказательств.

7. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА С

Антицинготная активность *l*-аскорбиновой кислоты весьма специфична, в связи с чем под термином витамин С подразумевается только находящаяся в естественных источниках *l*-форма. Почти все теоретически возможные стереоизомеры и простейшие гомологи аскорбиновой кислоты были приготовлены и испытаны на скорбутных животных. Из сопоставления полученных данных можно сделать следующее заключение: 1) конфигурация молекулы в области 4 углеродного атома играет ответственную роль в обладании биологической активностью, 2) в пятом положении необходимо наличие гидроксильной группы. Кроме того, все гидроксильные группы должны быть незамещенными.

d-Аскорбиновая кислота, являющаяся стереоизомером *l*-аскорбиновой кислоты и отличающаяся от последней диаметрально противоположным пространственным расположением атомов в 4 и 5 положениях, биологически абсолютно не активна. В то же время *d*-арабоаскорбиновая кислота (283—285), которая отличается от *l*-аскорбиновой кислоты только пространственным расположением атомов в 5 положении, тождественным *d*-аскорбиновой кислоте, в 20 раз менее биологически активна по сравнению с *l*-аскорбиновой кислотой. Более активной оказалась 6-дезоксид-*l*-аскорбиновая кислота, имеющая в 6 положении вместо CH_2OH метильную группу. Это вещество излечивает цингу в дозах, в три раза превышающих лечебные дозы витамина С (286). К числу биологически активных соединений относятся также: *l*-рамно-аскорбиновая кислота ($\frac{1}{5}$ активности витамина С) (287);

l-глюко-аскорбиновая кислота (около $\frac{1}{40}$) (288); *l*-фуко-аскорбино-
вая кислота (около $\frac{1}{50}$) (288); *l*-галакто-аскорбиновая кислота ($\frac{1}{50}$) и
d-глюко-гепто-аскорбиновая кислота (около $\frac{1}{100}$) (288).



8. ИНГИБИТОРЫ ВИТАМИНА С

Вуллей и Крэмпитц (289) установили, что выдача животным глюко-аскорбиновой кислоты (вероятно, *d*-формы) вызывает заболевание, тождественное цинге.

9. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ВИТАМИНЕ С

Потребность в постоянном присутствии витамина С у преобладающего большинства видов растений и животных обеспечивается путем самостоятельного биосинтеза аскорбиновой кислоты. Только некоторые микроорганизмы (236—239, 290), морская свинка, обезьяны и человек находятся в зависимости от притока витамина С из внешней среды. Потребность человека варьирует в зависимости от возраста, физиологического состояния организма и ряда внешних условий. Унглай (291) суммировал существующие данные о потребности организма человека в аскорбиновой кислоте и свел их в нижеследующей таблице:

Ежедневная доз
биновой к-ты
70 кг веса тела ч

100 или бол

75

50

30

15

от 0 до 4 .

Из этой
от цинги,
аскорбино
такими ни
кислоты с
Ясно, что
выделени

По ре
мужчина
вой кисл
в 70 мг. В
быть пов

Для д
биновой
4 до 6 л
Для деву
новой ки
до 20 лет

1. S
р. 172, 18
2. H
3. H

Ежедневная доза аскорбиновой к-ты в мг на 70 кг веса тела человека	Содержание аскорбиновой к-ты в мг на 100 мл плазмы крови	Реакция на введение 700 мг аскорбиновой к-ты (проба на насыщение)	Примечание
100 или более . . .	1,0 или более	насыщение	Избыточное удовлетворение потребности
75	—	неполное насыщение	Доза рекомендована National Res. Council U. S. A.
50	—	нет насыщения	Излечивает цингу у взрослых людей
30	—	.	По данным Зильва (292) достигается максимум концентрации в тканях при введении от 30 до 40 мг в сутки
15	от 0 до 0,3	.	Предохраняет от цинги и обеспечивает хорошее состояние здоровья (293)
от 0 до 4	от 0 до 3	.	Утомляемость, гиперкератоз, цинга.

Из этой таблицы видно, что ежедневные дозы в 15 мг предохраняют от цинги, но это еще не значит, что оптимальный уровень снабжения аскорбиновой кислотой организма человека может быть обеспечен такими низкими дозами, так как суточное выделение аскорбиновой кислоты с мочой у взрослых людей достигает от 30 до 40 мг (292). Ясно, что поступление в организм витамина С должно превышать его выделение.

По рекомендации National Research Council U. S. A. взрослый мужчина весом до 70 кг должен ежедневно получать 75 мг аскорбиновой кислоты, для женщины весом до 56 кг была установлена доза в 70 мг. В последней же половине беременности доза витамина С должна быть повышена до 100 мг, а в период лактации — до 150 мг в сутки.

Для детей в возрасте до 1 года рекомендуется дневная доза аскорбиновой кислоты равная 30 мг; в возрасте от 1 до 3 лет — 35 мг; от 4 до 6 лет — 50 мг; от 7 до 9 лет — 60 мг; от 10 до 12 лет — 75 мг. Для девушек в возрасте от 13 до 20 лет рекомендуется 80 мг аскорбиновой кислоты в сутки, а для юношей от 13 до 15 лет — 90 мг и с 16 до 20 лет — 100 мг в сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith T. H., U. S. Dept. Agr. Bureau Animal Industry Ann. Rept. p. 172, 1895—6.
2. Holst A. and Frölich T., J. Hyg., 7, 634, 1907.
3. Holst A. und Frölich T., Z. Hyg. Infektionskrankh., 72, 1, 1912.

4. Holst A. und Frölich T., Z. Hyg. Infektionskrankh., 75, 334, 1913.
5. Fürst V., Z. Hyg. Infektionskrankh., 72, 121, 1912.
6. Hess A. F. and Fish M., Am J. Diseases Children, 8, 385, 1914.
7. Holst A. and Frölich T., J. Trop. Med. Hyg., 23, 261, 1920.
8. Inger A., J. Exp. Med., 21, 525, 1915.
9. Hess A. F., J. Am. Med. Ass., 65, 1003, 1915.
10. Hess A. F., Am. J. Diseases Children, 12, 152, 1916.
11. Hess A. F., Am. J. Diseases Children, 13, 98, 1917.
12. Hess A. F., Am. J. Diseases Children., 14, 337, 1917.
13. Hess A. F., J. Am. Med. Ass., 68, 235, 1917.
14. Hess A. F., J. Am. Med. Ass., 71, 941, 1918.
15. Chick H. and Hume E. M., J. Roy. Soc. (London), B. 90, 60, 1917.
16. Jackson L. and Moore J. J., J. Infect. Diseases, 19, 478, 1916.
17. Jackson L. and Moody A. M., J. Infect. Diseases, 19, 511, 1916.
18. Arneth, Deutsch. Med. Wochschr., 44, 509, 1918.
19. Campbell M. E. D. and Chick H., Lancet, II, 320, 1919.
20. Chick H., Hume E. M. and Skelton R., F., Lancet, I, 1, 2, 1918.
21. Chick H., Hume E. M. and Skelton R. F., Biochem. J., 12, 131, 1918.
22. Chick H., Hume E. M. and Skelton R. F., Lancet, II, 735, 1918.
23. Chick H. and Rhodes M., Lancet, 11, 774, 1918.
24. Cohen B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 35, 425, 1918.
25. Delf E. M., Biochem. J., 12, 416, 1918.
26. Drummond I. C., Biochem. J., 13, 77, 1919.
27. Dutcher R. A., Pierson E. M., and Biester A., J. Biol. Chem., 42, 301, 1920.
28. Dyke H. W., Lancet, II, 513, 1918.
29. Frolich T., Z. Hyg. Infektionskrankh., 72, 155, 1912.
30. Givens M. H. and Cohen B., J., Biol. Chem., 36, 127, 1918.
31. Givens M. H. and Macy J. G., J. Biol. Chem., 46, XI, 1921.
32. Givens M. H. and McClugage H. B., J., Biol. Chem., 37, 253, 1919.
33. Givens M. H. and McClugage H. B., Am. J. Diseases Children, 18, 30, 1919.
34. Givens M. H. and McClugage H. B., Science, 51, 273, 1920.
35. Givens M. H. and McClugage H. B., J. Biol. Chem., 42, 491, 1920.
36. Harden A. and Zilva S. S., Biochem. J., 12, 259, 1918.
37. Harden A. and Zilva S. S., Biochem. J., 12, 270, 1918.
38. Harden A. and Zilva S. S., J. Path. Bact., 22, 246, 1919.
39. Harden A., Zilva S. S. and Still G. F., Lancet. I, 17, 1919.
40. Hart E. B., Steenbock H. and Smith D. W., J. Biol. Chem., 38, 305, 1919.
41. Hess A. F. and Unger L. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 16, 1, 1918.
42. Hess A. F. and Unger L. J., J. Biol. Chem., 35, 479, 1918.
43. Hess A. F. and Unger L. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 15, 141, 1918.
44. Hess A. F. and Unger L. J., J. Biol. Chem., 38, 293, 1919.
45. Lewis R. C., J. Biol. Chem., 40, 91, 1919.
46. McCarrison R. Indian J. Med. Research., 7, 188; 279, 1919.
47. McClendon J. F. Cole W. C. C., Engstrand O. and Middlekauff J. E.; J. Biol. Chem., 40, 243, 1919.
48. McClendon J. F., and Cole W. C. C., Am. J. Physiol., 49, 145, 1919.
49. Pitz W., J. Biol. Chem., 33, 471, 1918.
50. Pitz W., J. Biol. Chem., 36, 439, 1918.
51. Robinson R., J. Roy. Army Med. Corp., 32, 48, 1919.
52. Smith A., Henderson, Lancet, II, 813, 1918.
53. Smith A., Henderson, J. Roy. Army Med. Corp., 32, 93; 188, 1919.
54. Zilva S. S. and Wells F. M., Proc. Roy. Soc. (London). B. 90, 505, 1919.

55. Z
56. D
57. H
58. H
59. P
60. O
61. P
62. L
63. P
64. T
9, 37,
Sci. 65. T
Sci. 12, 3
66. H
52, 379,
67. P
Biochem.
68. E
69. M
117, 1923.
70. S
71. H
J. G., J.
72. H
73. R
74. H
75. F
76. H
Exp. Sta.
77. C
Цит. по S
78. H
cott Co, I
79. S
J. Am. Ch
80. H
81. E
82. L
176, 1003,
83. B
84. B
85. B
ВИТАМИНОВ
86. S
Sci. (Paris
87. B
88. B
89. K
90. W
1924.
91. B
92. T
93. T
63, 267, 1
94. T
65, 145,
95. T
312, 1932
96. B
97. M

55. Zilva S. S. and Still G. F., *Lancet*, I, 1008, 1920.
56. Drummond J. C., *Biochem. J.*, 14, 660, 1920.
57. Harden A. and Zilva S. S., *Biochem. J.*, 14, 131, 1920.
58. Harden A. and Zilva S. S., *Biochem. J.*, 12, 408, 1918.
59. Parsons H. T., *J. Biol. Chem.*, 44, 587, 1920.
60. Osborn T. B. and Mendel L. B., *J. Biol. Chem.*, 41, 549, 1920.
61. Parsons H. T. and Hutton M. K., *J. Biol. Chem.*, 59, 97, 1924.
62. Lepkovsky S. and Nelson M. T., *J. Biol. Chem.*, 59, 91, 1924.
63. Parsons H. T. and Reynolds M. S., *J. Biol. Chem.*, 59, 731, 1924.
64. Thurston L. M., Eckles C. H. and Palmer L. S., *J. Dairy Sci.* 9, 37, 1926.
65. Thurston L. M., Palmer L. S. and Eckles C. H., *J. Dairy Sci.* 12, 394, 1929.
66. Hart E. B., Halpin J. G. and Steenbock H., *J. Biol. Chem.*, 52, 379, 1922.
67. Plimmer R. H. A., Rosedale J. L. and Raymond W. H., *Biochem. J.*, 17, 787, 1923.
68. Emmett A. D., and Peacock G. E., *J. Biol. Chem.*, 56, 679, 1923.
69. Mitchell H. H., Kendall F. E. and Card L. E., *Poultry Sci.*, 2, 117, 1923.
70. Sugiura K. and Benedict S. R., *J. Biol. Chem.*, 55, 33, 1923.
71. Hart E. B., Steenbock H., Lepkovsky S. and Halpin J. G., *J. Biol. Chem.*, 66, 813, 1925.
72. Hauge S. M. and Carrick C. W., *Poultry Sci.*, 5, 166, 1926.
73. Ray S. N., *Biochem. J.*, 28, 189, 1934.
74. Hartwell G. A., *Biochem. J.*, 24, 967, 1930.
75. Findlay G. M., *J. Am. Med. Ass.*, 77, 1604, 1921.
76. Hughes J. S., Aubel C. E. and Lienhardt H. F., *Kansas Agr. Exp. Sta. Bull.*, 23, 48, 1928.
77. Chick H. and Hume E. M., *Trop. Med. Hyg.*, 10, 179, 1916—1917.
- Цит. по Sherman H. C. and Smith S. L.; *The vitamins. Chemical Catalog Co*, 1931.
78. Hess A. F., «Scurvy, — Past and Present», Philadelphia, J. B. Lippincott Co, 1920.
79. Sherman H. C., La Mer V. K. and Campbell H. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 44, 165, 1922.
80. Höjer J. A., *Acta Paediatrica. Vol. III, Supplementum*, 278, 1924.
81. Eddy W. H., *Am. J. Pub. Health.*, 19, 1309, 1929.
82. Lopez-Lomba J. et Randoïn L., *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 176, 1003, 1923.
83. Bezssonoff N., *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 183, 1309, 1926.
84. Bezssonoff N., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 9, 555, 1927.
85. Букин В., Поволоцкая К. и Глазунов М. Сборн. «Проблема витаминов», № 1, 195, 1934. Изд. ВИР.
86. Sherman H. C., La Mer V. K. and Campbell H. L. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Paris)*, 7, 279, 1921.
87. Bezssonoff N., *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 173, 466, 1921.
88. Bezssonoff N., *Biochem. J.*, 17, 420, 1923.
89. Kay H. D. and Zilva S. S., *Biochem. J.*, 17, 872, 1923.
90. Wedgwood P. E. et Ford F. L., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 6, 217, 1924.
91. Bezssonoff N., *C. R., Acad. Sci. (Paris)*, 182, 1223, 1926.
92. Tillmans J., *Z. Unters. Lebensm.*, 60, 34, 1930.
93. Tillmans J., Hirsch P. und Vaubel R., *Z. Unters. Lebensm.*, 63, 267, 1932.
94. Tillmans J., Hirsch P. und Vaubel R., *Z. Unters. Lebensm.*, 65, 145, 1933.
95. Tillmans J., Hirsch P. und Vaubel R., *Biochem. Z.*, 250, 312, 1932.
96. Букин В. Н., *Витамины*, Пищепромиздат, 1940.
97. Moore T. and Ray S. N., *Nature*, 130, 997, 1932.

98. Girond A., Leblond C. P. et Girond M., C. R. Acad Sci. (Paris), 198, 850, 1934.
99. Giroud A. et Leblond C. P., Presse méd., 43, 1085, 1935.
100. Biskind G. and Glick D., J. Biol. Chem., 113, 27, 1936.
101. Glick D. and Biskind G. R., J. Biol. Chem., 115, No 2, 1936.
102. La Mer V. K., Campbell H. L. und Sherman H. C., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 18, 122, 1921.
103. La Mer V. K., Campbell H. L. and Sherman H. C., J. Am. Chem. Soc., 44, 172, 1922.
104. Zilva S. S., Biochem. J., 17, 410, 1923.
105. Zilva S. S., Biochem. J., 18, 186, 1924.
106. Hess A. F. and Unger L. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 18, 143, 1921.
107. Zilva S. S., Lancet, I, 478, 1921.
108. Zilva S. S., Biochem. J., 16, 42, 1922.
109. Kohman E. F., Ind. Eng. Chem., 15, 273, 1923.
110. Bezssonoff N., Bull. Soc. Hyg. Aliment., 9, 537, 1921.
111. McCollum E. V. and Pitz W., J. Biol. Chem., 31, 229, 1917.
112. Бессонов Н. А. Успехи биол. хим., вып. 12, 174, 1936.
113. Kay H. D. and Zilva S. S., Biochem. J., 17, 872, 1923.
114. Connel S. J. B. and Zilva S. S., Biochem. J., 18, 638, 1924.
115. Zilva S. S., Biochem. J., 21, 354, 1927.
116. Zilva S. S., Biochem. J., 21, 689, 1927.
117. Zilva S. S., Biochem. J., 22, 779, 1928.
118. Zilva S. S., Biochem. J., 23, 1199, 1929.
119. Scotti-Foglieni L., Bol. Soc. Biol. Sper. No 5, 1, 1926. Цитировано по Бессонову, Н. А.: Витамины, Ленинград, 1931.
120. Scotti-Foglieni L., Bol. Soc. Med. Chir. Pravia No 1, 1, 1927. Цит. по Бессонову, Н. А.: Витамины, Ленинград, 1931.
121. Бессонов Н. А., Витамины (природа, значение в питании и особенности физиологического действия), Ленинград, 1931.
122. Bezssonoff N., Bull. Soc. Sci. Hyg. aliment., 11, 14, 1923.
123. Bezssonoff N., C. R. Acad. Sc. (Paris), 180, 970, 1925.
124. Zilva S. S., Biochem. J., 19, 589, 1925.
125. Бессонов Н., Успехи биол. химии, 7, 3, 1928.
126. Zilva S. S. and Miura M., Biochem. J., 15, 422, 1921.
127. Connel S. J. B. and Zilva S. S., Biochem. J., 18, 641, 1924.
128. Szent-Györgyi A., Biochem. J., 21, 689, 1927.
129. Szent-Györgyi A., Biochem. J., 22, 1387, 1928.
130. Haworth W. N., Hirst E. L. and Reynolds R. J. W., Nature, 129, 576, 1932.
131. Cox E. G., Hirst E. L. and Reynolds R. J. W., Nature, 130, 888, 1932.
132. Herbert R. W. and Hirst E. L., Nature, 130. No 3275, 1932.
133. Tillmans J., Hirsch P. und Dick, Z. Unters., Lebensmittel, 63, 267, 1932. Цит. по Svirbely J. L. and Szent-Györgyi A., Biochem. J., 26, 865, 1932.
134. Svirbely J. L. and Szent-Györgyi A., Science, 72, No 1857, 1931.
135. Svirbely J. L. and Szent-Györgyi A., Biochem. J., 26, 865, 1932.
136. Zilva S. S., Nature, 129, No 3262, 1932.
137. Szent-Györgyi A., Nature, 129, No 3269, 1932.
138. Zilva S. S., Nature, 129, 943, 1932.
139. Rygh Ottar, Rygh Agat und Laland Per., Z. Physiol. Chem., 204, 105, 1932.
140. Harris L. J., Mills J. I. and Innes J. R. M., Lancet. II, 235, 1932.
141. Tillmans J., Z. Unters. Lebensm., 64, 11, 1932.
142. Tillmans J., Hirsch P. und Hirsch W., Z. Unters. Lebensm., 63, I, 1932.

143. Tillmans J., Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 144. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 145. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 146. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 147. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 148. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 149. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 150. v. E. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 151. Mic. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 152. Mic. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 153. Rei. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 154. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 155. Her. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 156. Rei. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 157. Дев. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 158. Bow. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 159. v. K. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 160. Arg. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 161. Den. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 162. Эн. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 163. Hes. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 164. Sch. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 165. Sze. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 166. Гуд. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 167. Шм. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 168. Ros. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 169. Bus. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 170. Sch. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 171. Har. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 172. Шм. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 173. Ка. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 174. Пов. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 175. Wei. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 176. Wei. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 177. Mol. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 178. Rei. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 179. Sug. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 180. Ray. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 181. Dir. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 182. Ку. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 183. Von. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.
 184. Rud. Hirsch P. und Dick, Z. Unters. Lebensm., 63, 267, 1932.

143. Tillmans J., Hirsch P. und Jakisch, Z. Unters. u. Lebensm., 16, 1932.
144. Moore T. and Ray S. N., Nature, 130, 997, 1932.
145. Harris L. J. and Ray S. N., Biochem. J., 26, No 6, 1932.
146. Micheel F. und Moll T., Z. Physiol. Chem., 219, 253, 1933.
147. Hirst E. L., J. Chem. Soc., 1270, 1933.
148. Hirst E. L., J. Soc. Chem. Ind., 52, 221, 1933.
149. Hirst E. L., Percival E. G. V. and Smith F., Nature, 131, 617, 1933.
150. v. Euler H. und Martius C., Lieb. Ann. 52, 221, 1933.
151. Micheel F. und Kraft K., Z. Physiol. Chem., 216, 233, 1933; 218; 280, 1933; 222, 235, 1933.
152. Micheel F., Kraft K. und Lohmann W., Z. Physiol. Chem., 255, 13, 1934.
153. Reichstein T., Grussner A. und Oppenauer R., Helv. Chim. Acta, 16, 561, 1933; 16, 1019, 1933; Nature, 132, 280, 1933.
154. Haworth R., and Hirst E. L., J. Soc. Chem. Ind. 52, 645, 1933.
155. Herbert R. W., Hirst E. L., Percival E. G. V., Reynolds R. J. W., and Smith F., J. Chem. Soc., 1270, 1933.
156. Reichstein T. und Grussner A., Helv. Chim. Acta, 17, 311; 510, 1934.
157. Деятин В. А. и Иосикова В. М., Д. А. Н., 15, № 21, 85, 1937.
158. Bowden F. P. and Snow C. P., Nature, 129, 720, 1932.
159. v. Karrer P., Helv. Chim. Acta, 16, 302, 1933.
160. Arcus C. L. and Zilva S. S., Biochem. J., 34, 61, 1940.
161. Demole V., Helv. Chim. Acta, 21, 277, 1938.
162. Энгельгардт В. А. и Букин В. Н., Биохимия, 2, 587, 1937.
163. Hess A. F. and Unger L. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 19, 119, 1921.
164. Schlemmer F., Bleyer B. und Chanmann H., Biochem. Z., 254, 187, 1932.
165. Szent-Györgyi A., J. Biol. Chem., 40, 365, 1931.
166. Гудлет М. А. и Кардо-Сысоева В. К., Биохимия, 3, 334, 1938.
167. Шмидт А. А., Аскорбиновая кислота, ее природа и значение в живом организме. Пищепромиздат, 1941.
168. Rosenberg H. R., Chemistry and physiology of the vitamins. Interscience Publishers Inc. New York, 1945.
169. Busing K. H. und Peters F., Biochem. Z., 304, 134, 1940.
170. Schopfer W. H., Plants and vitamins. Chronica Botanica Company, U. S. A., 1943.
171. Harris L. J. and Ray S. N., Biochem. J., 27, 580, 1933.
172. Шмидт А. А. и Карманова З. П., Витаминные концентраты, стр. 151, Ленинград, 1935, Пищепромиздат.
173. Карманова З. П., Витамины и витаминизация. Ленинград, стр. 118, 1936, Пищепромиздат.
174. Поволоцкая К. Л., Проблема витаминов, Ленинград, стр. 142, 1937.
175. Weissenböck K. und Weissenböck M., Protoplasma, 34, 585, 1940.
176. Weber F., Protoplasma, 34, 153, 1940.
177. Moldtman H. G., Planta, 30, 297, 1939.
178. Reid M. E., Am. J. Bot., 25, 701, 1938.
179. Sugawara T., Jap. J. Bot., 10, 325, 1939.
180. Ray S. N., Biochem. J., 28, 996, 1934.
181. Dirschendorfer O., Protoplasma, 28, 516, 1937.
182. Кузнецова-Зарудная Т. Н., Проблема витаминов, Ленинград, стр. 57, 1937.
183. Von Hausen S., Ann. Acad. Sc. Fennicae, Ser. A, 46, 134, 1936.
184. Rudra M. M., Biochem. Z., 301, 238, 1939.

185. Hamner K. C. and Maynard L. A., U. S. D. A. Misc. Pub., 502, 23, 1942.
186. Maynard L. A. and Beeson K. C., Nut. Abst. and Rev., 13, 155, 1943—1944.
187. Hamner K. C., Bernstein L. and Maynard L. A., J. Nutrition, 29, 85, 1945.
188. Guha B. C. and Ghosh A. R., Nature, 134, 739, 1934; 135, 234; 871, 1935; 138, 844, 1936.
189. Abbasy M. A., Hill N. G. and Harris L. J., Lancet. II, 1413, 1936.
190. Abbasy M. A., Harris L. J. and Hill N. G., Lancet. II, 177, 1937.
191. Abbasy M. A., Harris L. J. and Ellman P., Lancet. II, 181, 1937.
192. Harris L. J., Passmore R. and Pagel W., Lancet. II, 183, 1937.
193. Rinenhart J. F., J. Clin. Invest., 18, 470, 1939.
194. Faulkner J. M. and Taylor F. H. L., Ann. Int. Med., 10, 1867, 1937.
195. Heise F. H. and Martin G. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 36, 642, 1936.
196. Kligler I. J., Guggenheim K. and Warburg F. M., J. Path. and Bact., 46, 619, 1938.
197. Jungeblut C. W., J. Immunol., 33, 203, 1937.
198. Suoto A. B. et Lima C., C. R. Soc. Biol. (Paris), 129, 763, 1938.
199. Rudra M. N., Nature, 143, 811, 1939; 144, 868, 1939; Biochem. Z., 301, 238, 1939; Chem. Ztg., 42, 315, 1939.
200. Tadokoro T. and Ito K., J. Agric. Chem. Soc. Japan. 14, 1075, 1938.
201. Podesta H. H. und Baucke J., Arch. Ophth., Berlin. 139, 720, 1938.
202. Mitolo M., Atti Accad. Lincei, 28, 31, 1938.
203. Müller H. K., Klin. Wochenschr., 14, 1498, 1935; Arch. Augenheilk., 109, 434, 1935.
204. von Sztaretsky G., Biochem. Z., 295, 369, 1938.
205. von Euler H., Gartz C. und Malmberg M., Biochem. Z., 282, 402, 1935.
206. Laporta M. et Rinaldi E., Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 10, 319, 1935.
207. Ammon R. und Grave G., Z. Vitaminforsch., 5, 185, 1936.
208. Windenbauer F. und Koschorreck K., Biochem. Z., 291, 209, 1937.
209. Hawthorne J. R. and Harrison D. C., Biochem. J., 31, 1061, 1937.
210. Фоллин С. В., Журнал Физиологии, 22, 519, 1937.
211. Klodt W., Arch. exp. Path. and Pharmacol., 189, 157, 1938.
212. Mawson C. A., Biochem. J., 29, 569, 1935.
213. Musulin R. R., Tully R. H., Longenecker H. E. and King C. G., J. Biol. Chem., 129, 437, 1939.
214. Longenecker H. E., Musulin R. R., Tully R. H. and King C. G., J. Biol. Chem., 129, 445, 1939.
215. Longenecker H. E., Fricke H. H. and King C. J., J. Biol. Chem., 135, 497, 1940.
216. Bowman D. E. and Muntwyler E., J. Biol. Chem., 114, XIV, 1936; Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 35, 557, 1937.
217. Samuels L. T., Ritz N. D. and Poyet E. B., J. Pharmacol. and Exp. Therap., 68, 465, 1940.
218. Smuthe C. V. and King C. G., Proc. J. Biol. Chem., 133, p. XCI, 1940.
219. Smuthe C. V. and King C. G., J. Biol. Chem., 142, 529, 1942.
220. Banerjee H. N., Current Sci., 3, 355, 1935.
221. v. Sztaretsky G., Biochem. Z., 295, 369, 1938.
222. Quart., Bull. Health Organization League Nations, 3, 428, 1934.

223. И
224. Б
Ленинград,
225. И
град, стр.
226. S
227. T
110, 211, 19
228. Э
Ленинград,
229. Б
230. Г
231. В
12, 1935.
232. М
233. Н
234. О
235. О
236. L
237. С
238. С
edings, p.
239. С
240. К
241. В
70, 1938.
242. V
243. H
244. J
ноза. Нар
245. C
246. E
247. A
248. P
Докт. дисс
249. P
250. V
251. V
252. M
10, 569,
253. V
254. V
255. I
256. V
1937.
257. C
258. I
259. I
260. I
418, 1938
261. I
262. I
263. I
Ann. d'an
les tissus.
264. I
265. I
266. I
267. I
1936, стр

223. Иванов Н. Н., Проблема витаминов, Ленинград, стр. 4, 1937.
224. Букин В. Н. и Поволоцкая К. Л., Проблема витаминов, Ленинград, стр. 179, 1934.
225. Иллювиер В. П. и Уланова М. Н., Проблема витаминов, Ленинград, стр. 95, 1937.
226. Szent-Györgyi A., J. Biol. Chem., 90, 385, 1931.
227. Tauber H., Kleiner I. S. and Mishkind, J. Biol. Chem., 110, 211, 1935.
228. Энгельгардт В. А. и Букин В. Н., Проблема витаминов, Ленинград, стр. 255, 1937.
229. Букин В. Н., Проблема витаминов, Ленинград, стр. 281, 1937.
230. Гудлет М. А. и Кардо-Сысоева Е. К., Биохимия, 3, 324, 1938.
231. Bersin, T., Köster und Jusatz H. J., Z. Physiol. Chem., 235, 12, 1935.
232. Mawson C. A., Biochem. J., 29, 569, 1935.
233. Hopkins F. G. and Morgan E. J., Biochem. J., 30, 1446, 1936.
234. Ondratschek K., Arch. Mikrobiol., 11, 89, 1940.
235. Ondratschek K., Arch. Mikrobiol., 11, 228, 1940.
236. Lwoff M., C. R. Acad. Sci. (Paris), 206, 540, 1938.
237. Cailleau R., Ann. Inst. Pasteur., 59, 173, 1937.
238. Cailleau R., 3rd Inter. Congress Microbiology. Report of Proceedings, p. 493, 1940 (1939).
239. Cailleau R., C. R. Soc. Biol. (Paris), 130, 319, 1939.
240. Kögl F. und Haagen-Smit A. J., Z. Physiol. Chem., 243, 209, 1936.
241. Bonner J. and Bonner D., Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 24, 70, 1938.
242. West P. M. and Ney L. F., Science, 15, 294, 1936.
243. Кузин А. М., Биохимия, 2, 63, 1937.
244. Лавров Б. А., Краткое руководство по профилактике С-авитаминоза. Наркомздрав СССР, Медгиз, 1943.
245. Черкес Л. А., Витамины и авитаминозы. ГИЗ, 1929.
246. Ефремов В. В., Важнейшие авитаминозы человека. Медгиз, 1939.
247. Aschoff L. und Koch W., Scorbut, Jena. 1919.
248. Глазунов М. Ф., Экспериментальные исследования по цинге. Докт. дисс. Военно-Мед. Акад., Ленинград, 1935.
249. Глазунов М. Ф., Проблема витаминов, Ленинград, 1937.
250. Wolbach S. B., Am. J. Path. Suppl., 9, 689, 1933.
251. Wolbach S. B., J. Am. Med. Ass., 108, 7, 1937.
252. Menkin V., Wolbach S. B. and Menkin M. F., Am. J. Path., 10, 569, 1934.
253. V. Jenev A. und Törö E., Virchow's Arch., 298, 87, 1936.
254. Wolbach S. B. and Bessey, Physiol. Rev., 22, 233, 1942.
255. Baker L., C. R. Soc. Biol. (Paris) 121, 427, 1936.
256. Vogelaar J. P. M. and Erlichman E., Am. J. Cancer., 31, 283, 1937.
257. Chambers R. and Cameron G., Am. J. Physiol., 139, 21, 1943.
258. Роскин Г. И., Успехи соврем. биол., 18, 194, 1944.
259. Lanman T. H. and Ingalls T. H., Ann. Surg., 105, 616, 1937.
260. Taffel N. and Harvey S. C., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 38, 418, 1938.
261. Allen A. W., Intern. Abstract. Surg., 69, 111, 1939.
262. Роскин Г. И. и Настюкова О. К., Д. А. Н. 32, 1941.
263. Giroud A. et Leblond C. P., Bull. Soc. Chim. Biol. 16, 1352, 1934. Ann. d'anat. path. 12, 222, 1935; Giroud A., L'acide ascorbique dans la cellule et les tissus. Protoplasma Monogr. 16, Berlin, 1938.
264. Giroud A. et Leblond C. P., Anat. Rec. 68, 113, 1937.
265. Tonutti E., Z. mikrosk. anat. Forschung, 42, 1940. Цит. по 258.
266. Роскин Г. И., ДАН, 1944, цит. по 258.
267. Szent-Györgyi A., Studies on Biological Oxydation, Leipzig, 1936, стр. 76. Цит. по 168.

268. M a v e r M. E. and V o e g t l i n C., Am. J. Cancer., 25, 780, 1930.
269. H a r r e r C. J. and K i n g C. G., J. Biol. Chem. 138, 111, 1941.
270. M a s c h m a n n E., Z. Physiol. Chem., 228, 141, 1934.
271. P u r r A., Biochem. J., 28, 1141, 1934.
272. B a d i m o n d C. A., C. R. Soc. Biol. (Paris), 125, 283, 1937.
273. P a l l a d i n O. W. Biochem. Z., 152, 420, 1924.
274. v. P a n s c h e n k o - J u r e w i t z W. und K r a u t H., Biochem. Z., 285, 407, 1936.
275. M o s t e r J., Klin. Wochschr., 15, 1558, 1936.
276. A h m a d B., Nature, 136, 797, 1935.
277. R e e d m a n E. J. and M c H e n r y W. L., Biochem. J., 32, 85, 1935.
278. S c a r b o r o u g h H. and S t e w a r t C. P., Nature, 142, 40, 1938.
279. G u h a B. C. and S e n G u p t a P. N., Nature, 141, 974, 1938.
280. S a h a K. C., J. Ind. Chem. Soc., 16, 511, 1939.
281. W o c h h o l d e r K. und O r k e n t A., Z. Physiol. Chem., 264, 254, 1940.
282. O t t E., K r ä m e r K. und F a u s t W., Z. Physiol. Chem., 243, 199, 1936.
283. R e i c h s t e i n T., G r ü s s n e r A. und O p p e n a u e r R., Helv. Chim. Acta, 17, 510, 1934.
284. D a l m e r O. und M o l l T., Z. Physiol. Chem., 222, 116, 1933.
285. M a u r e r K. und S c h i e d t B., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 66, 1054, 1933; 67, 1239, 1934.
286. M ü l l e r H. und R e i c h s t e i n T., Helv. Chim. Acta. 21, 273, 1938.
287. R e i c h s t e i n T., S c h w a r z L. und G r ü s s n e r A., Helv. Chim. Acta. 18, 353, 1935.
288. R e i c h s t e i n T., und D e m o l e V., Festschrift für E. C. B a r e l l, Basel. 1936, Цит. по 168.
289. W o o l l e y D. W. and K r a m p i t z L. O., Цит. по W o o l e y D. W. and W h i t e A. G. C. J. Biol. Chem., 149, 285, 1943.
290. C a i l l e a u R., C. R. Soc. Biol. (Paris), 127, 861, 1938; 131, 964, 1939; 138, 319, 1939.
291. U n g l e y C. C., Proc. Nutrit. Society, 1, 51, 1944.
292. Z i l v a S. S., J. R. nav. med. Serv., 64, 1941. Цит. по 291.
293. F o x F. W., D a n g e r f i e l d L. F., G o t t l i c h S. F., Y o k i E. and S u z m a n H., Proc. Transv. Mine. Med. Offs., Ass., 19, 249; 267; 289; 292; 301, 1940. Цит. по 291.

(Синонимы)

Сведе
Гиорг
ний, в к
витами
В од
ских и н
биновая
обладаю
новой к
являютс
скрываю
вещества
Арм
что при
зующих
нок, чис
ствия, в
быстро
ного пер
фракцио
чистый ф
больных
в связи
На о
что боль
лов игра
ществ н
Флавоны
дов, авто

ГЛАВА XIV

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Витамин Р

(Синонимы: витамин против повышенной проницаемости капилляров, цитрин, гесперидин)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИНА Р

Сведения о витамине Р появились в литературе в 1936 г. Сцент-Гиорги совместно с сотрудниками опубликовал несколько сообщений, в которых приводятся доказательства в пользу существования витамина, влияющего на резистентность стенок капилляров.

В одном из первых сообщений (1) авторы на основании химических и клинических исследований пришли к заключению, что аскорбиновая кислота в растительных продуктах сопровождается веществом, обладающим биологическим действием, сходным с действием аскорбиновой кислоты. При отсутствии обоих веществ наиболее резко появляются симптомы заболевания от недостатка аскорбиновой кислоты, скрывающие симптомы, возникающие в связи с отсутствием второго вещества.

Арментано, Бентзат и Сцент-Гиорги (2) установили, что при некоторых патологических состояниях организма, характеризующихся увеличением проницаемости и слабости капиллярных стенок, чистая аскорбиновая кислота не оказывает положительного действия, в то время как все эти патологические явления сравнительно быстро излечиваются выдачей больным экстракта из венгерского красного перца («Vitarasc») или сока лимона. Из экстракта перца путем фракционирования был получен препарат, представляющий собой чистый флавоон, который в ежедневных дозах в 40 мг восстанавливал у больных в 2 недели нормальную резистентность капиллярных сосудов, в связи с чем самопроизвольные кровотечения прекращались.

На основании этих наблюдений авторы пришли к заключению, что большая группа растительных пигментов флавонов или флавонолов играет важную роль в жизни животного организма. Эта группа веществ не тождественна пигментам, носящим название флавинов. Флавоны, действующие на проницаемость стенок кровеносных сосудов, авторы предложили называть витамином Р.

В последующем сообщении Бентзат, Ружняк и Сцент-Гиорги (3) привели результаты эксперимента на морских свинках. 38 морских свинок, с весом тела от 280 до 485 г, были посажены на цынготную диету. Из этой группы 21 свинка получала ежедневно 1 мг препарата, носящего название «цитрин». Цитрин представлял собой кристаллическую флавоновую фракцию из лимонного сока. Свинки, питавшиеся скорбутической пищей без добавления цитрина, начали терять вес тела со 2-й недели опыта и погибли в среднем на 28-й день. Средний вес тела в этой группе упал с 359 до 242 г. Свинки же, питавшиеся той же пищей, но с добавлением цитрина, погибли в среднем через 44 дня опыта. Среднее же падение веса их тела было меньше, чем в первой группе, а именно с 365 до 342 г. При вскрытии обе группы животных дали явные клинические симптомы цынги. Несмотря на это, авторы нашли заметное различие в интенсивности кровоизлияний в группе животных, получавшей цитрин, по сравнению с группой, не получавшей этого препарата.

В протоколах авторов геморрагия была отмечена в зависимости от ее степени: одним, двумя и тремя крестами. Соотношение числа крестов первой группы ко второй, из расчета на 100 животных, было найдено следующим:

Для кровоизлияния в реберных суставах	212:68
» » в других суставах	224:71
» кишечных кровоизлияний	77:14
» кровоизлияний в мышцах	178:33

Результаты этого эксперимента, как считали авторы, согласуются с данными, полученными на клиническом материале.

Авторы склонны были прийти к выводу, что цынга не является моноавитаминозом С, а представляет собой полиавитаминоз С и Р. В одном из последующих сообщений в 1937 г. ими был сформулирован вывод, что чистый авитаминоз Р не имеет клинических симптомов, но при заболевании от одновременного недостатка витаминов С и Р введение в организм витамина Р в значительной степени уменьшает остроту патологического состояния (4).

Первые попытки химического изучения цитрина показали (5), что этот препарат представляет собой смесь кристаллов двух пигментов, один из которых является гесперидином с точкой плавления около 261°, а другой — эриодиктиолглюкозидом. Основная масса цитрина состояла из гесперицина.

Свободного эриодиктиола цитрин не содержит. Согласно формуле, эриодиктиол представляет собой деметилированный гесперидин; это дает возможность считать, по мнению авторов, что оба глюкозида, составляющие цитрин, по существу представляют собой две формы флавонового глюкозида. Глюкозид эриодиктиола не был найден в заметном количестве в незрелых апельсинах, которые содержали большое количество гесперицина. Отсюда возможно, что глюкозид эриодиктиола образуется при созревании фруктов из гесперицина путем

деметилян
ным обра
3 и л
зовался
личестве
Очистка
рованной
сталлиза
вещества
что этот
Эриод
лен в ла
3 и л
щенных
свинки п
почти чи
от цынги
степень
нок. Тот
ные свин
тиола. I
гесперид
отличало
перимент
стой l-a
этом наб
были оп
дление
степени
Сцент-
торая и
Но Б
свои пр
в ряде л
По сооб
цательн
по их м
мин Р
в прису
цынготи
ствует
аскорби
Пол
было за
дования
чистый
пурной
действи

деметиляции. Биологической активностью витамина Р обладал главным образом гесперидин (4).

Зильва (6) в 1937 г., повторяя работу Сцент-Гиорги, пользовался цитрином, который был получен из 40 л лимонного сока в количестве 0,6—0,7 г в виде кристаллов с точкой плавления 240—250°. Очистка этого препарата путем растворения его в горячей концентрированной уксусной кислоте с последующим добавлением воды и кристаллизации дала возможность получить кристаллы бесцветного вещества в виде игол с точкой плавления 265°. Было установлено, что этот препарат содержал только почти чистый гесперидин.

Эриодиктиол, применявшийся в опытах Зильва, был приготовлен в лаборатории Wellcome Chemical Research.

Зильва (6) провел 4 эксперимента на морских свинках, помещенных на скорбутическую диету. В первом эксперименте цынготные свинки получали ежедневно по 1 мг цитрина, представлявшего собой почти чистый препарат гесперицина. Все животные этой серии погибли от цынгы в тот же срок, как и контрольные. Вскрытие показало, что степень геморрагии у них была такая же, как и у контрольных свинков. Тот же результат дал и второй эксперимент, в котором цынготные свинки ежедневно получали по $\frac{2}{3}$ мг гесперицина и $\frac{1}{3}$ мг эриодиктиола. В третьем эксперименте свинки получали чистый препарат гесперицина в количестве 1 мг на каждое животное. Итог опыта не отличался от результата, полученного в контроле. В четвертом эксперименте подопытным свинкам выдавались субминимальные дозы чистой L-аскорбиновой кислоты — 0,1 и 0,2 мг в день на свинку. При этом наблюдались те явления, которые в опытах Сцент-Гиорги были описаны как следствие действия витамина Р, т. е. некоторое prolongation срока жизни подопытных животных и некоторое понижение степени геморрагии. Зильва пришел к заключению, что в опытах Сцент-Гиорги цитрин был загрязнен аскорбиновой кислотой, которая и дала эффект, приписанный новому витамину Р.

Но Бентзати и Сцент-Гиорги в 1937 г. вновь подтвердили свои прежние выводы, введя некоторые коррективы. По их просьбе в ряде лабораторий были повторены опыты по изучению витамина Р. По сообщению авторов, результаты этих опытов были частично отрицательные, частично положительные. Причина этого разногласия, по их мнению, заключается в том, что не был учтен тот факт, что витамин Р нуждается для проявления своей физиологической активности в присутствии следов L-аскорбиновой кислоты. Авторы наблюдали, что цынготная диета, содержащая некоторые следы витамина С, способствует проявлению действия витамина Р. При полном же отсутствии аскорбиновой кислоты витамин Р физиологически неактивен.

Положительное решение вопроса о существовании витамина Р было завершено как клиническими, так и экспериментальными исследованиями. Уже в 1936—1937 гг. появились сообщения (7, 8), что чистый витамин С (в виде аскорбиновой кислоты) не излечивает «пурпурной болезни». Лимонный же сок оказывает очень эффективное действие, что, по мнению авторов, объясняется присутствием в лимон-

ном соке витамина Р, который повышает резистентность стенок капиллярных сосудов.

В 1939 г. С к а р б о р о (9) опубликовал данные тщательного клинического исследования, свидетельствующие, что в плодах цитрусовых растений содержится вещество, восстанавливающее нормальную резистентность капилляров у субъектов, страдающих кровоизлияниями на почве повышенной проницаемости мелких кровеносных сосудов. В согласии с экспериментальными данными Сцент-Гиорги, автор пришел к выводу, что вещество это не может быть заменено чистой аскорбиновой кислотой или какими-либо другими известными витаминами.

Ц а х о (10), приняв за критерий недостаточности витамина Р повышенную ломкость или хрупкость капилляров, показал, что при помощи этого критерия можно действительно установить наличие недостатка в организме витамина Р.

Р у ж н я к и Б е н к о (11) подтвердили данные Цахо и показали, что ломкость капилляров, как признак авитаминоза Р, можно наблюдать в экспериментальных условиях не только у морских свинок, но и у крыс.

Б а х а р а ч и сотрудники (12) в 1942 г. опубликовали исследование, в котором был найден метод для биологической сценки активности препаратов витамина Р. В построении этого нового метода были использованы данные Цахо (10) о повышенной ломкости капилляров у подопытных животных при недостатке витамина Р. Здоровые молодые морские свинки, с весом тела от 180 до 320 г, помещались на скорбутную диету, состоящую из отрубей, давленого овса и сухого сепарированного молока. Каждое животное получало 1 мл рыбьего жира два раза в неделю и по 5 мг чистой аскорбиновой кислоты шесть раз в неделю, перорально. У животных, перед испытанием хрупкости капилляров, при помощи выщипывания волос в средней части спины обнажалась кожа на участке, равном 2 см². Обнаженная кожа смазывалась вазелином, и животные помещались в термостат при температуре $70 \pm 2^\circ \text{F}$ на 1—2 часа. Это мероприятие обеспечивало повышенное кровоснабжение в коже и тем самым облегчало обнаружение петэхи при местном понижении атмосферного давления. Точечные кровоизлияния в коже вызывались путем присасывания стеклянной чашечки с диаметром, равным 12 мм, соединенной резиновым шлангом со специальным прибором, в котором создавалось отрицательное давление, контролируемое манометром.

Уменьшение давления производилось постепенно на 5 мм через каждые 3—5 секунд, до момента появления петэхи. Давление, при котором обнаруживалось кожное кровоизлияние, авторы называли «капиллярной резистентностью», было также предложено обозначение «критическое петэхиальное давление» (СРР).

При испытании активности препаратов витамина Р авторы рекомендовали брать по 4 группы морских свинок. Одна группа является отрицательным контролем, три остальные получают, кроме основного рациона, разные дозы испытуемого продукта.

У контр
тическое пе
падало до 60
достаточно
няется на
Чистый
сколько ни
зидов в нар
упавшее у
навливалос
дина. Тот ж
мина Р, в
цитрусовых
шило доказ

2. ХИМИ

Биологи
ряд веществ
роко рас
пигментам
тельно до
ляющегося
ставляемое

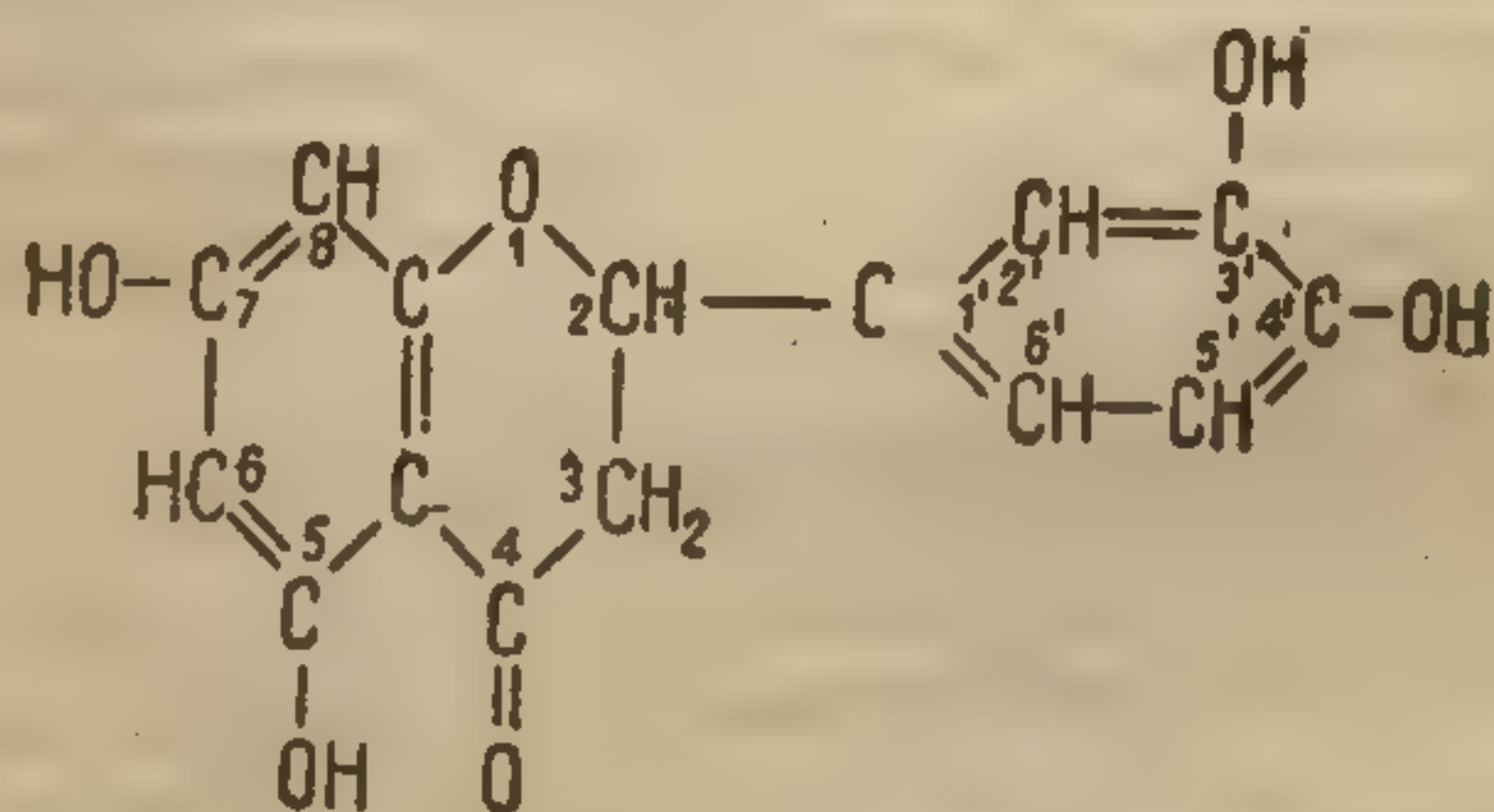
Чистый
с точкой п
и хорошо
Геспери
диктиола
сится такж
форму гес
В раст
весии с гес
ляться в х

У контрольных животных через 3—4 недели эксперимента «критическое петэхиальное давление» в среднем с 97 мм ртутного столба падало до 60—69 мм, в то время как при выдаче подопытным животным достаточных доз активного препарата «критическое давление» сохраняется на прежнем высоком уровне.

Чистый гесперидин в дневной дозе в 20 мг на свинку давал несколько ниже эффект, чем неочищенная фракция цитрусовых глюкозидов в навеске в 2 или 4 мг. «Критическое петэхиальное давление», упавшее у отрицательного контроля до 60 мм, через 21 день восстанавливалось до 93,9 мм при ежедневной выдаче 20 мг чистого гесперидина. Тот же эффект наблюдался через 14 дней при выдаче 4 мг витамина Р, в виде неочищенной сухой фракции, полученной из плодов цитрусовых растений. Это экспериментальное исследование завершило доказательства в пользу существования витамина Р.

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНА Р

Биологической активностью витамина Р, повидимому, обладает ряд веществ, близких по своей химической природе, относящихся к широко распространенным в естественных источниках растительным пигментам — флавонам. Биологическая активность наиболее основательно доказана для глюкозида — гесперидина (4, 12—18), являющегося производным эриодиктиола, имеющего строение, представляемое следующей формулой:

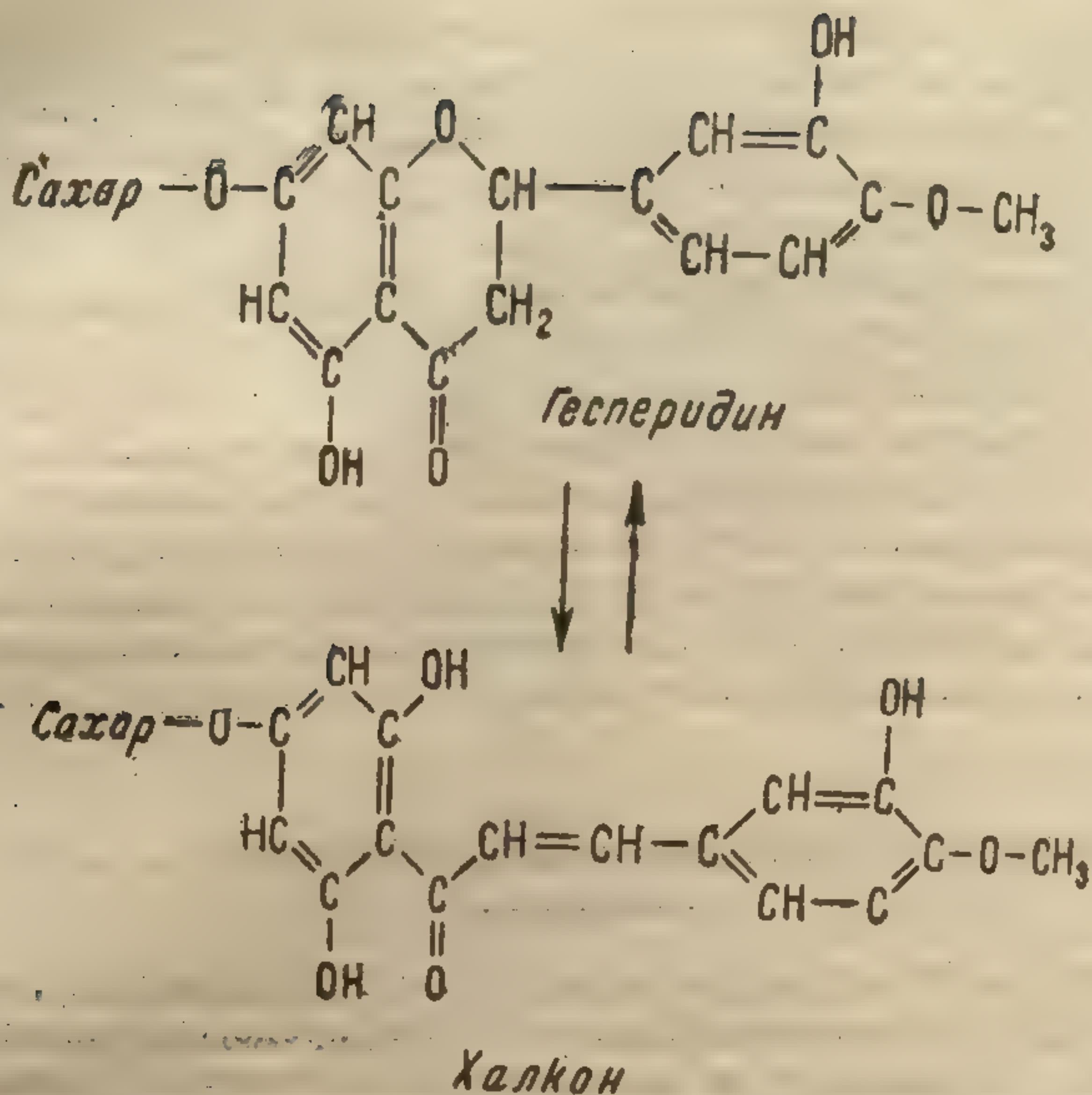


Эриодиктиол

Чистый эриодиктиол получен в виде светложелтых кристаллов с точкой плавления при 267° С (18). Он плохо растворим в воде и хорошо в органических растворителях и щелочах.

Гесперидин представляет собою глюкозид метилового эфира эриодиктиола (группа CH_3 в 4' положении). К активным веществам относится также глюкозид эриодиктин, представляющий собою халконную форму гесперидина.

В растворе цитрина эриодиктин находится в химическом равновесии с гесперидином (15), причем последний может обратимо окисляться в халкон и восстанавливаться согласно следующей схеме (14).



Халкон гесперидина в естественных источниках (корка лимона) был найден в комбинации с протеином.

Кристаллы гесперидина имеют точку плавления при 261°C (5), они почти нерастворимы в воде (при нагревании 0,02 г на 100 мл воды), трудно растворимы в спирту и нерастворимы в эфире, но хорошо растворяются в горячей уксусной кислоте. Эриодиктиол, в отличие от гесперидина, хорошо растворим в воде.

3. БИОСИНТЕЗ ВИТАМИНА Р

Относительно биосинтеза флавонов и в том числе веществ, обладающих биологической активностью витамина Р, известно чрезвычайно мало. Было установлено, что лимон образует большой запас гесперидина на ранних стадиях развития плода (19). Зрелые бобы содержат очень мало витамина Р, но в продолжение прорастания семян количество витамина Р резко возрастает, приблизительно в 100 раз. Присутствие в питательной среде Ni, Mo, Al, Cu, Fe, и Zn повышает образование витамина Р, причем ионы Ni обладают особо выраженным стимулирующим действием (20). Солнечный свет также повышает образование витамина Р в прорастающих бобах. Через семь дней роста количество витамина Р в бобах удваивается (21).

4. СТАНДАРТЫ ВИТАМИНА Р

Никаких единиц биологического действия для витамина Р не установлено. Бахарач (12) предложил измерять степень Р-авита-

минозного
этим обозна
мое в милли
точечные к
«критическо
авитаминоз
минозным х

Наиболее
Г и орг и
меньше, но
Ягоды черн
Биологичес
дины, пока
гесперидин
апельсинов
(23). Попыт
феля и шпи
вить налич
в почках,

Состояни
ских свино
дей в клин
установлен
проницаем
Было уст
проявляет
системе (гл
печени (14
в организм
несколько
включающ

7. СПЕЦИ

Биологи
несколько
а также ка
что он по
авторов, у
обладает н
ским дейст
ными с вит

минозного состояния «критическим петэхиальным давлением». Под этим обозначением подразумевается отрицательное давление, измеряемое в миллиметрах ртутного столба, при котором появляются кожные точечные кровоизлияния. Например, у нормальных морских свинок «критическое петэхиальное давление» равно в среднем 97 мм. При авитаминозе Р оно падает до 60—69 мм. Введение витамина Р авитаминозным животным повышает это давление до нормы.

5. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА Р

Наиболее богатым источником витамина Р, по данным Сент-Гюрги (1,32), является лимон. В грейпфруте витамина Р значительно меньше, но все же больше, чем в апельсине. Много витамина Р в перце. Ягоды черной смородины также оказались богатыми витамином Р. Биологическое испытание препарата, полученного из черной смородины, показало, что он в 100 раз более активен по сравнению с чистым гесперидином и в 10 раз — по сравнению с цитрином, полученным из апельсинов (22). В плодах шиповника также был найден витамин Р (23). Попытка выделить фракции, содержащие витамин Р, из картофеля и шпината не увенчалась успехом (24); также не удалось установить наличие витамина Р в источниках животного происхождения: в почках, печени и молоке (25, 26).

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА Р

Состояние авитаминоза Р было экспериментально вызвано у морских свинок (1—5, 12), у крыс (11) и неоднократно наблюдалось у людей в клинических условиях (9, 27, 28). Во всех этих случаях была установлена капиллярная кровоточивость, в связи с повышенной проницаемостью капиллярных сосудов.

Было установлено, что комплекс халкона гесперидина с протеином проявляет способность транспортировать водород в ферментной тест-системе (глутаминовая кислота — дегидраза), выделенной из ткани печени (14). Этот факт дает повод к предположению, что витамин Р в организме растений и животных является компонентом одной или нескольких ферментных систем, в частности дыхательной системы, включающей в себя и аскорбиновую кислоту (29) (см. стр. 242).

7. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА Р

Биологической активностью витамина Р, повидимому, обладают несколько веществ. К числу их относятся эриодиктиол и гесперидин, а также катехин, испытание которого на морских свинках показало, что он повышает резистентность стенок капилляров. По данным авторов, установивших этот факт (Лаволлей и Паррот — 30), катехин обладает наиболее резко выраженным специфическим физиологическим действием по сравнению с другими веществами, идентифицированными с витамином Р. О существовании биологически более активных

флавонов, чем гесперидин и эриодиктиол, свидетельствуют также данные, что неочищенные концентраты витамина Р, например, полученные из черной смородины (22), в десятки раз более активны по сравнению с кристаллическими препаратами цитрина и гесперидина. Чистый препарат гесперидина в ежедневной дозе, равной 20 мг, излечивал от авитаминоза Р морских свинок, но неочищенная фракция цитрусовых глюкозидов, в количестве от 2 до 4 мг, обладала более выраженной биологической активностью (12), чем 20 мг гесперидина.

8. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ВИТАМИНЕ Р

Потребность в постоянном притоке витамина Р выявлена у морской свинки (1—5, 12). Явления, тождественные авитаминозу Р, были установлены у крысы (11) и у человека (2, 9, 27, 28). Опыты, проведенные над беспозвоночными животными, показали, что витамин Р стимулирует рост и клеточное деление оплодотворенных яиц морского ежа (31).

Ежедневная выдача морским свинкам при авитаминозе Р 2 или 4 мг неочищенной фракции цитрусовых глюкозидов восстанавливает «критическое петэхиальное давление» до нормы в течение 14 дней. То же действие оказывают 20 мг чистого гесперидина в течение 21 дня (12).

У крыс восстановление нормальной резистентности капилляров наблюдалось при подкожном введении 3—4 мг препарата витамина Р в день.

В клинических исследованиях применялись различные дозы витамина Р и методы его введения.

Препарат флавона, полученный из красного венгерского перца, в дозах по 40 мг в день, в две недели восстанавливал у больных нормальную резистентность капилляров (2). Пероральное, интрамускулярное введение, так же как введение *per rectum* до 200 мг общей флавоновой фракции из сока цитрусовых, обеспечивало восстановление нормальной устойчивости капилляров в течение нескольких дней (9).

ЛИТЕРАТУРА

1. Rusznyak St. and Szent-Györgyi A., *Nature* 1938, 27, 1936.
2. Armentano L., Bentsath A. und Szent-Györgyi A., *Deutsch. Med. Wochschr.*, 62, 1325, 1936.
3. Bentsath A., Rusznyak St. and Szent-Györgyi A., *Nature*, 138, 3497, 1936.
4. Bentsath A., Rusznyak St. and Szent-Györgyi A., *Nature*, 139, 326, 1937.
5. Bruckner V. and Szent-Györgyi A., *Nature*, 138, 1057, 1936.
6. Zilva S. S., *Biochem. J.*, 31, 915, 1937.
7. Walter F., *Umschau*, 40, 826, 1936; *Chem. Abstr.*, 31, 435, 1937.
8. Elmbly A. and Warburg E., *Lancet*, 233, 1363, 1937.
9. Scarborough H., *Biochem. J.*, 33, 1400, 1939.
10. Zacho C. E., *Acta path. microbiol. Scand.*, 16, 144, 1939.
11. Rusznyak St. and Benkő A., *Science*, 94, 25, 1941.
12. Bacharach A. L., Coates M. E. and Middleton T. R., *Biochem. J.*, 36, 407, 1942.

13. Bentsath A. and Szent-Györgyi A., Nature, 140, 246, 1937.
14. Higby R. H., J. Am. Pharm. Ass., 32, 74, 1942.
15. Wawra C. Z. and Webb J. L., Science, 96, 302, 1942.
16. Mager A., Z. Physiol. Chem., 274, 109, 1942.
17. Zemplen G. and Bognar R. Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 76, 773, 1942.
18. Power and Titin, J. Chem. Soc., 91, 895, 1907. Цит. по 6.
19. Szent-Györgyi A., Acta Litterarum Scient. Reg. universit. Hung. Sect. Med., T. IX, Fasc. I, 1937.
20. Teng-Yi Lo and Chih-Hua Wu., J. Chinese Chem. Soc., 10, 58, 1943. Chem. Abstr., 38, 4648, 1944.
21. Teng-Yi Lo and Shang-Ming Chen., J. Chinese Chem. Soc., 10, 64, 1943. Chem. Abstr., 38, 4648, 1944.
22. Middleton T. and oth., Biochem. J., 36, 407, 1942.
23. Pollard A., Nature, 150, 490, 1942.
24. Lindheimer G. and oth., J. Am. Dietetic. Ass., 18, 503, 1942.
25. Robeznieks I., Z. Vitaminforsch., 8, 27, 1938—1939.
26. Neuweiler W., Z. Vitaminforsch., 9, 338, 1939.
27. Kugelmass J., J. Am. Med. Ass., 118, 519, 1940.
28. Rapoport H. and Klein S., J. Pediatr., 18, 321, 1941.
29. Szent-Györgyi A., Studies on biological oxidation. Leipzig. 1937, p. 76.
30. Lavollay J. et Parrot J. L., C. R. Acad. Sci. (Paris), 215, 496, 1942.
31. Ludwig F., Arch. Exp. Path. und Pharmacol., 189, 243, 1938.
32. Szent-Györgyi A., Z. Physiol. Chem., 255, 126, 1938.

Г Л А В А XV

МАЛО ИЗУЧЕННЫЕ ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

1. ФАКТОР ТРАВЯНОГО СОКА

Колер, Эльвехем и Харт (1, 2) в 1938 г. установили, что свежая трава и ее сок содержат вещество, необходимое для нормального роста крыс и морских свинок. Это вещество авторы назвали «фактором травяного сока».

В отсутствии этого фактора морские свинки понижают вес тела и погибают. Крысы менее чувствительны к недостатку указанного вещества, но все же при длительном его отсутствии у них также наблюдаются патологические явления. Помимо потери веса тела у животных очень часто можно найти гиперемии и воспалительные явления в легких, в некоторых случаях приводящие к некрозу отдельных участков ткани (2).

В животных тканях, в частности в печени, было найдено очень мало фактора травяного сока. Летнее молоко коровы значительно богаче им, чем зимнее молоко (4). В зеленых же растениях концентрация активного вещества достигает максимума на первых стадиях развития, с момента же созревания количество его значительно понижается (2,3). В проростках ржи и других злаков, в молодом клевере, побегах гороха, в капусте и шпинате авторы нашли фактор травяного сока в значительном количестве. Бедны им овес, латук, сельдерей и яблоки. В несколько большем количестве он содержится в ягодах и цветной капусте (3). Вещество это мало устойчиво и разрушается от окисления и при нагревании (3), однако путем силосования растительного материала удастся сохранить активное начало (4).

Из сока травы это биологически активное вещество удалось осадить ацетоном и выделить из осадка при помощи растворения в подкисленной среде. Вещество это может быть отделено от протеинов обработкой травяного сока хлороформом и алкоголем. Оно остается в растворе и адсорбируется на норит (5).

Химическая природа фактора травяного сока еще не изучена.

Эй
морск
меньш
предп
избыт
ние ж
резист
степен
что в
фактор
черной
неизве

1.
131, 193
2.
15, 445
3.
20, 459
4.
F a g e
5.
128, L
6.
krankh.

2. ВИТАМИН J (C₂)

(Синонимы: фактор против пневмонии, витамин C₂)

Эйлер с сотрудниками (6) в 1935 г. установил, что при заражении морских свинок пневмококками гибель наблюдается в значительно меньшем проценте, если животным выдается свежий сок лимона. Было предположено, что устойчивость свинок против инфекции повышалась избытком витамина C, содержащимся в лимонном соке. Однако введение животным чистой аскорбиновой кислоты, хотя и повышало их резистентность против пневмококков, но в значительно меньшей степени, чем цельный сок лимона. В связи с этим был сделан вывод, что в соке citrusовых содержится независимо от витамина C какой-то фактор против пневмонии. Это вещество было найдено также в ягодах черной смородины, рябины и бузины. Его химическая природа еще неизвестна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kohler G. O., Elvehjem C. A. and Hart E. B., J. Nutrition, 14, 131, 1937.
2. Kohler G. O., Elvehjem C. A. and Hart E. B., J. Nutrition, 15, 445, 1938.
3. Randle S. B., Sober H. A. and Kohler G. O., J. Nutrition, 20, 459, 1940.
4. Johnson B. C., Elvehjem C. A., Peterson W. H. and Fagen H. J., J. Nutrition, 18, 527, 1939.
5. Kohler G. O., Randle S. B. and Wagner J. R., J. Biol. Chem., 128, LV, 1939.
6. v. Euler H., Soder H. und Malmberg M., Z. Hyg. Infektionskrankh., 116, 672, 1935.

ГЛАВА XVI

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Группа витаминов А

(Синонимы: аксерофтол, антиксерофтальмический витамин, антиинфекционный витамин)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИНА А (А₁)

В 1909 г. Штепп (1) сообщил, что кормление мышей хлебом, приготовленным на молоке, обеспечивает животным нормальную жизнеспособность. После тщательной экстракции спиртом и эфиром этот хлеб становится неполноценным продуктом питания: мыши не могли жить продолжительное время на рационе, состоящем только из проэкстрагированного хлеба. Однако если к такому хлебу добавить полученный из него экстракт, то рост и жизнеспособность животных обеспечиваются полностью.

Автор пришел к выводу, что при экстракции полноценных продуктов питания органическими растворителями удаляются липоиды, присутствие которых, повидимому, необходимо для жизнедеятельности млекопитающих животных (1—5).

Макколлем и Дэвис (6) в 1913 г. провели эксперименты на крысах. Животным выдавался рацион, приготовленный из очищенного казеина, углеводов и солевой смеси. Крысы нормально росли в продолжение 70—120 дней опыта, после чего у них наблюдалось не только прекращение роста, но и падение веса тела. Испытание различных естественных продуктов, добавляемых к искусственному рациону, показало, что некоторые из них обладают способностью восстанавливать у подопытных животных нормальный рост. Это положительное действие было хорошо выражено у сливочного масла и липоидной фракции, полученной из желтка куриного яйца, и полностью отсутствовало у топленого свиного сала и оливкового масла. Авторы пришли к заключению, что сливочное масло и желток куриного яйца содержат вещества, связанные с липоидами, необходимые для нормального роста животных.

В том же году Осборн и Мендель (7) установили, что синтетическая диета, содержащая очищенные белки, крахмал и свиное

топленое с
белков мол
дых крыс
дней). Доб
печивало н
времени. Э
ции расто
и других
разрушал
находивши
и падения
ние глаз,
ного масл
подопытн
полученно
вершенно

Ма к
начало, н
щелочей,
Это неизв
в жирах
(13) пере

Изуче
веденное
что в зерн
этого мас
семян по
ную диету
животных
витамина
сравните

Обна
ление гл
на А, на
Осбор
логическ
цифическ

Еще
установи
дается и
(22) под
признак
и забол
вость к
было по
четверте
желез
ухе (24

топленое сало и солевую смесь (в форме препарата «свободного от белков молока») (см. стр. 23), не может поддерживать рост у молодых крыс в течение продолжительного срока времени (свыше 100 дней). Добавление же к такой пищевой смеси сливочного масла обеспечивало нормальный рост у животных в течение длительного периода времени. Это активное вещество авторы нашли в прозрачной фракции растопленного сливочного масла, свободной от азота, фосфора и других минеральных элементов. Оно оказалось устойчивым и не разрушалось при пропускании через масло струи пара. У крыс, находившихся на экспериментальной диете, помимо задержки роста и падения веса тела, Осборн и Мендель наблюдали заболевание глаз, которое устранялось также выдачей животным сливочного масла (8). То же свойство восстанавливать рост и предохранять подопытных животных от заболевания глаз было найдено у жира, полученного из печени трески (9). Миндальное же масло оказалось совершенно неактивным.

Макколлем и Дэвис (10) в 1914 г. показали, что активное начало, находящееся в сливочном масле, не разрушается при действии щелочей, и при омылении масла остается в неомыляющейся фракции. Это неизвестное вещество было условно обозначено как «растворимый в жирах А фактор» (11, 12) и в 1916 г. по предложению Дреммонда (13) переименовано в «витамин А».

Изучение различных источников растительного происхождения, проведенное Макколлемом с сотрудниками в 1915—16 гг., показало, что в зерновых продуктах витамина А содержится мало (14), вследствие этого масла из зерен маиса, хлопковых семян, льняного семени, из семян подсолнечника и соевых бобов, включенные в экспериментальную диету от 10 до 20% от общего состава рациона, не защищали животных от явлений, вызываемых недостатком жирорастворимого витамина А. В то же время листья люцерны и капусты оказались сравнительно богатым источником этого вещества (15).

Обнаруженное Осборном и Менделем в 1913 г. (8) воспаление глаз у подопытных животных, не получавших с пищей витамина А, наблюдалось также рядом других авторов (15—17), а в 1921 г. Осборн и Мендель (18) окончательно доказали, что это патологическое явление представляет собой один из характерных специфических симптомов авитаминоза А.

Еще в 1917 г. Макколлем (20), а в 1919 г. Дреммонд (21) установили, что у подопытных животных чрезвычайно часто наблюдается инфекция дыхательной системы. Стинбокк с сотрудниками (22) подтвердил эти данные и пришел к выводу, что характерными признаками для авитаминоза А являются не только задержка роста и заболевание глаз (ксерофтальмия), но и повышенная восприимчивость к инфекции. Этот вывод был подтвержден серией работ. Так, было показано, что при резко выраженном авитаминозе А у трех четвертей подопытных животных наблюдается гнойное воспаление желез у основания языка (23) и содержание гноя в среднем ухе (24).

Грин и Мелланб и (28) тщательно исследовали организм А-авитаминозных крыс и обнаружили, что гнойное воспаление у основания языка имело место в зависимости от продолжительности авитаминоза у 79—90% подопытных животных. Ксерофтальмия была зарегистрирована в 38%. Инфекция легких была установлена в 9%, инфекция пищеварительного тракта в 21%, почек или мочевого пузыря в 44% случаев от общего числа 93 подопытных животных. Гной в среднем ухе или в носовых синусах обнаружен у 20% авитаминозных крыс.

У 50 контрольных животных, питавшихся той же самой пищей, как и подопытные крысы, но с добавлением источников витамина А, в виде рыбьего жира, сливочного масла или сухих листьев капусты, ни в одном случае не было обнаружено инфекции. Авторы опубликовали также данные по итогам применения витамина А (концентрат рыбьего жира), с целью лечения родильного сепсиса. Из 24 случаев заболевания без лечения витамином А погибло 22 пациента. При введении же больших доз витамина А другим больным сепсисом — во всех случаях сохранялась жизнь. При повторении исследования на большем материале Мелланб и (29) получил аналогичный результат. В контрольной группе процент смертности достигал 95, а в группе, получавшей витамин А, только 18 (см. табл.).

[по Мелланб и, 1930] (29)

Тип инфекции крови	Контроль			Группа, получающая витамин А		
	Общее число случаев	Число погибших	Процент смертности	Общее число случаев	Число погибших	Процент смертности
<i>Streptococcus haemolyticus</i> . . .	22	20		9	1	
<i>Bacillus coli</i>	0	0		1	0	
<i>Staphylococcus</i>	0	0		1	1	
Всего	22	20	95	11	2	18

Массовый опыт, поставленный на 550 беременных женщинах, дал интересные результаты: 275 женщин за месяц до родов получали избыток витаминов А и D, 275 других женщин находились на обычной диете. После родов в «витаминизированной» группе процент инфекционных заболеваний достигал 1,1. В контрольной группе он был равен 4,7. Классификация материала на основе продолжительности периода лихорадочного состояния после родов также привела авторов к выводу, что концентрат витаминов А и D повышает у рожениц устойчивость против инфекции (30). Повышение резистентности организма против разных видов инфекций при выдаче избытка витамина А было подтверждено разными авторами (31, 32, 54). В связи с этим Крамер (31) в 1930 г. предложил называть витамин А антиинфекционным витамином.

В о л ь б а х и Х о в е (25) подтвердили, что у крыс при недостатке витамина А часто имеют место абсцессы в области гортани и в подчелюстных железах. Авторы подвергли микроскопическому изучению пораженные железы и обнаружили, что они наполнены лейкоцитами и пластинками ороговевшего эпителия.

Ороговение и отщепление ороговевшего эпителия было обнаружено также в верхних дыхательных путях: в слизистой носа, в трахее, бронхах, а также в поджелудочной железе, в почках, мочевом пузыре, в семенных пузырьках, эпидидимисе и простате. Это ороговение и десквамация эпителиальной ткани, наряду с повышенной восприимчивостью к инфекции, были найдены специфической и постоянной реакцией организма на недостаток витамина А (26, 27).

Основные симптомы авитаминоза А, установленные в опытах на крысах, были обнаружены у собак (19, 33), свиней (34, 35), кроликов (36), овец и коров (35, 37, 38), лошадей (35), птиц (39, 41), обезьян (42) и у человека (43—46). Причем, при изучении гиповитаминоза А у человека в клинических условиях, было установлено, что одним из ранних признаков недостатка витамина А является куриная слепота (46—51).

В процессе изучения распределения витамина А в продуктах животного и растительного происхождения к 1930—31 гг. было установлено, что существует громадная вариация в содержании витамина А как в растительных, так и животных источниках (52—110).

В растениях запасы витамина А были найдены преимущественно в зеленых частях (52—58). Корнеплоды, плоды и другие части растений, за некоторым исключением, оказались значительно менее богатыми этим веществом (50—70). Зерновые продукты очень бедны витамином А, за исключением некоторых сортов кукурузы, которые могут считаться более или менее удовлетворительными источниками (71—76).

Наиболее богатыми витамином А оказались некоторые продукты животного происхождения. На первом месте в этом отношении находится жир из печени трески и других видов рыб (63, 77—96). В сливочном масле концентрация витамина А была установлена ниже, чем в рыбьем жире (97—99), причем летнее масло оказалось более богатым витамином А, чем зимнее. Было найдено, что хорошим источником витамина А является желток яйца (100, 101) и более или менее удовлетворительным источником коровье молоко (91, 102—106). Большой запас витамина А был обнаружен в печени разных видов млекопитающих животных, в отличие от других тканей (107—109). Дрожжи оказались неудовлетворительным источником витамина А (110).

Еще в самых ранних работах, посвященных изучению распределения витамина А в растительных источниках, было отмечено, что наличие биологической активности витамина А связано с присутствием в них каротиноидов. Так, в 1919 г. С т и н б о к (111), изучая содержание витамина А в зернах кукурузы, обнаружил, что белые сорта не содержат витамина А, в то время как сорта с желтым эндоспермом проявляют определенное стимулирующее действие на рост крыс, питающихся очищенной от витамина А диетой. В последующих

работах это наблюдение было подтверждено не только при изучении различных сортов маиса (112), но и на других растительных продуктах. Так, при изучении шести сортов гороха было показано, что те из них богаты витамином А, которые содержат больше каротиноидов (113). При изучении овощей была установлена та же закономерность, в частности красные сорта моркови содержат больше витамина А, чем светлые сорта. Кроме того, при экстракции витамина А из моркови, люцерны и желтой кукурузы С т и н б о к обнаружил, что витамин А переходит в те фракции, которые наиболее богаты каротиноидами (114). В этих работах (111—114) С т и н б о к сформулировал гипотезу, что пигмент растений — каротин, но не ксантофилл, обладает биологической активностью витамина А и предохраняет крыс от авитаминоза подобно тому веществу, которое находится в сливочном масле, рыбьем жире или жире из желтка яйца. Однако С т и н б о к не мог отождествить каротин с витамином А в химическом отношении. Так, в одной из работ (22), посвященных изучению этого вопроса, было отмечено, что содержание жирорастворимого витамина в сливочном масле не строго соответственно относительному количеству желтого пигмента и что в очень активном рыбьем жире почти нет желтого пигмента. Автор предположил, что существует биологически активная лейкоформа пигмента (111).

Это противоречие еще более осложнялось данными других авторов. П а л ь м е р и К е м п с т е р (115—117) в 1919 г. сообщили, что им удалось успешно воспитать кур — белых леггорнов — на рационе, который с первых суток после вылупления цыплят и до их зрелости был постоянно и почти полностью очищенным от каротиноидов. Экспериментальная диета состояла из белого маиса, снятого молока, костной муки, белой тыквы, белого лука и небольшого количества ткани свиной печени, в которой не удалось обнаружить каротина. Птицы, воспитанные на этом рационе, отличались от контрольных только тем, что у них кожа и обнаженные от перьев участки тела на голове и на ногах были лишены желтой пигментации. Семнадцать подопытных кур в течение 233 дней снесли 893 яйца, желток которых был полностью свободен от желтого пигмента. Из этих яиц при инкубации вылуплялись цыплята с ненормально бледной окраской обнаженных частей тела.

Цыплята эти воспитывались на том же экспериментальном рационе и у них не было даже намека на А-авитаминозное состояние. Авторы пришли к заключению, что гипотеза С т и н б о к а о связи витамина А с каротином, повидимому, ошибочна. Тем же авторам (118), совместно с К е н н е д и, удалось показать, что белые крысы на рационе, практически очищенном от каротина, прекрасно растут и размножаются, если источником витамина А служит молоко овцы, содержащее только 0,00014% каротина, или полностью лишенный пигмента желток яйца от подопытных кур. На основании этих фактов, авторы пришли к выводу, что витамин А не связан в растениях с каротином. Они считали неверным допущение, что лейкоформа пигмента является витамином А, так как возникновение лейкоформы должно быть связано с окисле-

нием пигмента. Окисление же разрушает биологические свойства витамина.

Дремонд и Ковард (119) изучили 24 вида различных животных жиров и растительных масел с целью установления корреляции между степенью желтой окраски и содержанием витамина А. На основании полученных результатов в экспериментах на молодых крысах они пришли к заключению, что никакой закономерной связи между степенью пигментации и концентрацией витамина А в маслах нет и что «витамин А не является членом класса пигментов-липохромов».

Стефенсон (120) установил, что экстракт, полученный из сухой моркови при помощи извлечения смесью алкоголя и петролейного эфира, при скармливании подопытным животным, не проявляет биологической активности. После же растворения экстракта в кокосовом масле, в котором при предварительном испытании не было установлено наличия витамина А, этот неочищенный экстракт каротина стимулировал рост крыс и предохранял от заболевания ксерофтальмией. При тождественном испытании очищенного образца каротина был получен отрицательный результат. Автор растворял сливочное масло в органическом растворителе и встряхивал раствор с углем, на который адсорбировался пигмент. Растворитель удалялся в вакууме, а масло, освобожденное от каротина, испытывалось на крысах, питавшихся очищенным от витамина А рационом. Крысы нормально росли и не проявляли никаких симптомов авитаминоза А в продолжение 8 недель опыта.

Дремонду (121) не удалось получить какой-либо положительный результат при испытании каротина на А-авитаминозных крысах.

Однако в пользу гипотезы Стинбока давали дополнительный материал работы ряда авторов, показавших, что разные сорта одного и того же вида растений, отличающиеся друг от друга степенью пигментации, имеют также закономерные отличия в количественном содержании витамина А (53, 62, 74, 75, 122, 123). Сверх того, в 1928 и 1929 гг. Эйлер и его сотрудники (124, 125) сообщили, что в опытах на молодых крысах им удалось показать, что очищенные препараты каротина и дигидро- α -кроцетина обладают биологической активностью витамина А. Отрицательный итог биологических опытов с каротином предшествующих авторов Эйлер объяснял недостатком витамина D в применявшихся рационах.

В согласии с этими данными оказались результаты опытов Колсона и его сотрудников (126). Им удалось выделить из зеленых листьев капусты кристаллы каротина с точкой плавления при 174—178° С и наблюдать, что чистый каротин в дневных дозах, равных 3 гаммам, восстанавливает рост крыс при недостатке в рационе витамина А.

Мур (127—132) в том же 1929 г. в ряде статей опубликовал экспериментальный материал, свидетельствующий, что кристаллы каротина, полученные из красного пальмового масла, с точкой плавления

162°С, и из красной моркови, с точкой плавления 174°С, будучи растворенными в неактивном растительном масле, полностью заменяют источники витамина А в дозах по 0,01 мг в день на крысу.

По мнению М у р а (133), отрицательные результаты, полученные при испытании каротина другими авторами, объясняются двумя причинами: недостаточным включением в диету витамина D и, что более вероятно, отсутствием мер предосторожности против окисления пигмента во время выдачи экспериментальных доз животным. Однако автор считал совершенно ясным, что каротин не может быть идентифицирован с витамином А, находящимся в рыбьем жире, так как эти два вещества отличаются друг от друга по ряду физико-химических свойств. Так, каротин обладает яркожелтой окраской, витамин же А лишен окраски. Кроме того, в концентратах витамина А, полученных из рыбьего жира, почти нет каротина. Витамин А растворим в большинстве органических растворителей, в том числе в метиловом спирте и естественных жирах. Каротин же растворим только в таких растворителях, как хлороформ, дихлорэтан и горячий циклогексан; он свободно растворяется в естественных жирах и почти нерастворим в метиловом спирте. Кроме того, каротин лучше осаждается на активированный уголь, чем витамин А. Оба вещества дают положительную цветную реакцию с SbCl_3 в хлороформе, но голубой цвет, получающийся в реакции с каротином, легко отличается по оттенку от окраски, получающейся в реакции с витамином А. В случае каротина спектр поглощения прореагировавшей смеси характеризуется полосой поглощения в области 590 мμ, а в случае витамина А — в области 608—612 мμ. Раствор витамина А характеризуется спектром поглощения в области 320—330 мμ. Эти полосы поглощения отсутствуют в абсорбционном спектре растворов каротина (134, 135). Таким образом, различия физико-химического порядка между каротином и витамином А настолько велики, что не создается никаких затруднений к их расчленению. Однако биологическое действие этих веществ против авитаминоза А тождественно.

Некоторые авторы были склонны этот факт объяснить тем, что все испытывавшиеся в опытах на животных образцы каротина были загрязнены примесью витамина А (134). М у р (133) показал, что чистые препараты каротина с точкой плавления при 174 и 178°С давали положительный результат на молодых крысах в минимальных дневных дозах, равных 0,002—0,004 мг. Это количество каротина в реакции с SbCl_3 в хлороформе продуцировало голубую окраску, по интенсивности равную 0,7 единицы Ловибонда (реакция Карра и Прейса, 136), со спектром поглощения в области 590 мμ.

С другой стороны, концентрат витамина А, полученный из рыбьего жира, обладал той же биологической активностью в минимальных дозах, равных 0,0033 мг. Это количество концентрата витамина А продуцировало голубую окраску с SbCl_3 интенсивностью в 0,9 единицы Ловибонда, со спектром поглощения в области 610—630 мμ, т. е. минимальная биологически активная доза витамина А давала более интенсивную цветную реакцию с SbCl_3 , чем минимальная биоло-

гически активная доза каротина. Если бы биологическая активность каротина была обусловлена примесью витамина А, то в минимальных активных дозировках цветная реакция была бы специфичной на витамин А, а не на каротин. В действительности же автор получил результат противоположного характера, что доказывало наличие биологической активности у каротина, как такового.

М у р (133) содержал молодых крыс на диете, очищенной от витамина А, до тех пор, пока не обнаружались явные симптомы авитаминоза. Часть крыс в этом состоянии была убита, другой же части животных было начато ежедневное добавление к авитаминозному рациону чистого каротина, или красного пальмового масла, или красной моркови. Когда здоровье крыс и их вес тела были восстановлены полностью, животные были убиты. Размельченная печень от животных первой и второй группы помещалась в щелочный раствор и хранилась 5 дней на холоде. Получавшаяся желатинообразная масса подвергалась экстракции эфиром. Эфир удалялся отгонкой в атмосфере азота. Получаемая маслянистая фракция немедленно пускалась в реакцию с $SbCl_3$.

Во всех случаях маслянистая фракция из ткани печени первой группы авитаминозных крыс, не получавших каротина, дала отрицательную цветную реакцию с треххлористой сурьмой. Фракция, выделенная из печени крыс, получавших чистый каротин или его естественные источники, дала резкую цветную реакцию, со спектром поглощения в области 610—630 м μ , т. е. присущую витамину А, а не каротину. Этот эксперимент определенно показал, что каротин, поступающий в организм животных, превращается в витамин А.

В одном из последующих исследований М у р (137) сообщил, что конверсию каротина в витамин А можно наблюдать в организме коровы. Кормление коровы в конце зимнего стойлового периода каротином, добытым из моркови, не увеличивало концентрации пигмента в получаемом от этой коровы масле, но зато повышало в нем содержание витамина А.

Данные М у р а о превращении в организме каротина в витамин А были подтверждены в исследовании, проведенном на кроликах (138).

О л ь к о т т и М а к к э н н (139) в 1931 г. доказали, что конверсия каротина в витамин А совершается в печени. Авторы вызывали авитаминоз А у крыс, после чего у животных бралась печень. В экстрактах из печени подопытных животных путем тщательного спектрографического анализа не удалось обнаружить полосы поглощения в области 328 м μ , присущей витамину А. Такая ткань печени в виде кашицы смешивалась с раствором чистого каротина и помещалась на сутки в термостат при 38°С. После инкубации в термостате в смесь добавлялся раствор щелочи. Из полученного коллоида приготавливался эфирный экстракт, который после отгонки эфира растворялся в хлороформе и пускался в спектрографическое исследование. В экстракте была обнаружена хорошо выраженная полоса поглощения в области 328 м μ . Авторы пришли к выводу, что каротин превращается в печени в витамин А под действием фермента, названного ими каротиназой.

Ри и Дреммонд (140) в 1932 г. в опытах на кошках установили, что этот вид животных не способен превращать каротин в витамин А. Каротин был открыт в 1831 г., а в 1907 г. была впервые установлена Вильштеттером его эмпирическая формула $C_{40}H_{56}$ (141).

В период с 1928 по 1933 год включительно был опубликован ряд работ Каррера, Цейхмейстера и Куна, посвященных изучению химии каротиноидов. В работах указанных авторов (142—146) было показано, что при каталитическом гидрировании каротин присоединяет 22 атома водорода, что свидетельствует о наличии одиннадцати двойных связей между углеродными атомами. При окислении каротина озоном образуется героновая кислота. Этот факт давал основание к утверждению, что в структуре молекулы каротина содержится β -иононовое кольцо. Выход героновой кислоты при окислении молекулы каротина в сравнении с окислением молекулы β -иона был в два раза больше, что свидетельствовало о наличии не одного, а двух β -иононовых колец в структуре каротина. Было также доказано, что в структуре каротина имеется алифатическая цепь, составленная из 4 изопреновых остатков, расположенных между иононовыми кольцами. Эти исследования позволили Карреру в 1930 г. предложить структурную формулу β -каротина (143). Было показано (147—151), что кроме β -каротина, оптически не активного, существует α -изомер, правовращающий, более растворимый в петролейном эфире, чем β -каротин, и легко отделяющийся от последнего при хроматографической адсорбции (152). При помощи хроматографической адсорбции в 1933 г. был найден (153) третий изомер каротина: γ -каротин, встречающийся в естественных источниках в очень небольших количествах по сравнению с β - и α -каротинами. В том же году, независимо друг от друга, Каррером и Куном (154, 155) была расшифрована структура α - и γ -изомеров каротина.

Еще в 1931 году Каррер с сотрудниками (156) приготовил хорошо очищенные концентраты витамина А. Жир из печени рыб *Hippoglossus* и *Scomberesox saurus* был омылен, из неомыляющейся фракции стерина были удалены путем кристаллизации при $-70^{\circ}C$. Витамин А оставался в некристаллизирующейся массе. Обработка концентрата различными адсорбентами не привела к дальнейшей очистке полученного препарата (157), который представлял собой желтое вязкое масло. Применение метода отгонки в вакууме (158, 159, 160) привело к получению аналогичных препаратов, в то время как разделение путем замораживания неомыляющейся фракции из материала, полученного после отгонки концентрата в вакууме, позволило в 1937 г. Хольмес и Корбет (161) получить витамин А в кристаллической форме.

В 1940 г. Бэкстер и Робезон (162) получили кристаллы витамина А другим методом. Кристаллизация осуществлялась из растворов, приготовленных путем последовательного использования ряда органических растворителей.

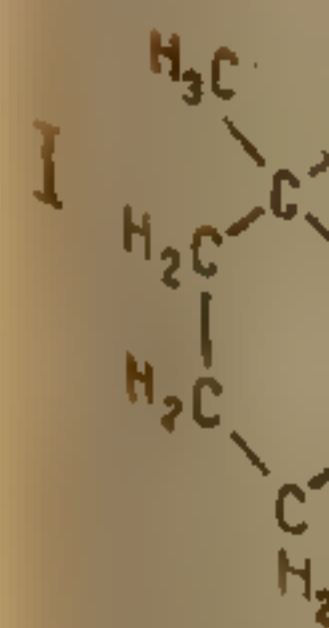
Изучение строения молекулы каротина облегчило разрешение вопроса о химической структуре витамина А. Еще в работах 1931 г.

Каррера
окислите
с этим д
половин
метричн
окончат
Метод
Фузона
сом (16
лено в

2. XI

α -, β
Среди д
которые
гут бы
рии п
добно
а имен
ненон,
миксокс

β -Ка
Это вел
бою же
лы с
 $184^{\circ}C$.
рах сер
глощен
452 м
основу
находя
имеет
формул



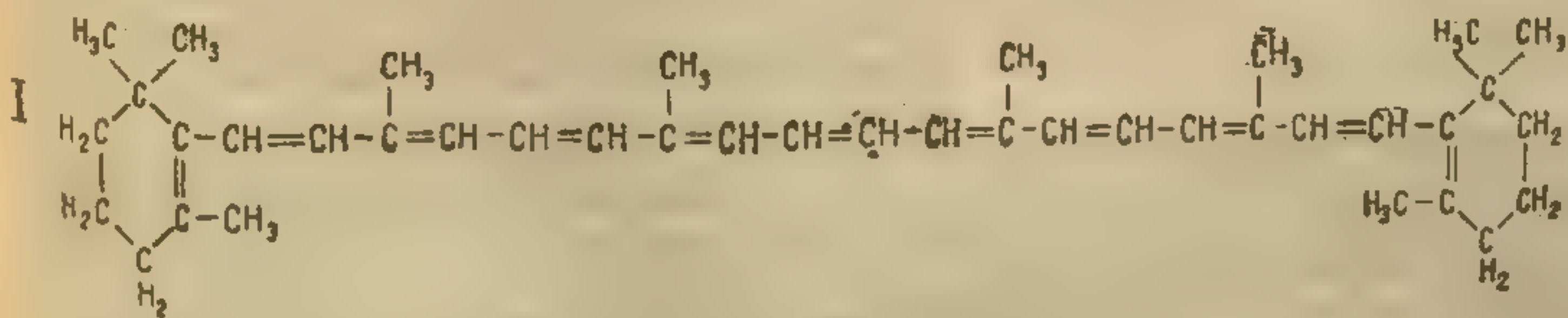
α -Ка
ных тк
установ

Каррер предположил, что витамин А получается из β -каротина путем окислительного распада последнего на 2 симметричные части. В связи с этим для витамина А была предложена формула, соответствующая половине формулы β -каротина со спиртовой группой на месте симметричного разрыва изопреноидной цепи. Точность этой формулы была окончательно доказана в 1933 г. Каррером и сотрудниками (157, 163).

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОВИТАМИНОВ А

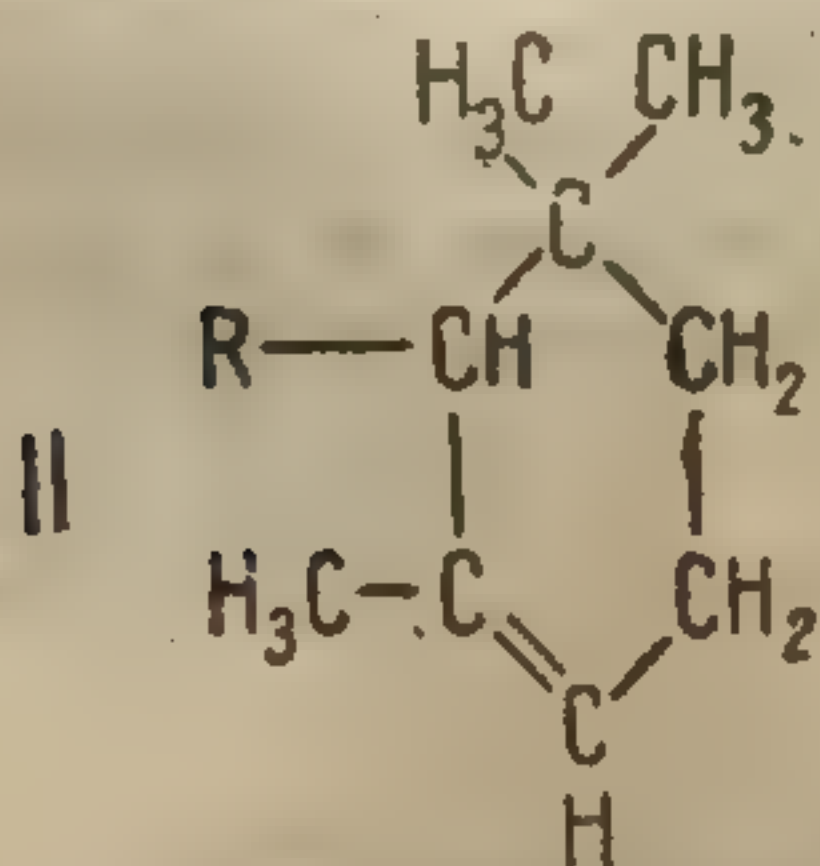
β-Каротин ($C_{40}H_{56}$) (142, 143). Это вещество представляет собою желто-оранжевые кристаллы с точкой плавления при $184^{\circ}C$. Оно обладает в растворах сероуглерода спектром поглощения в области 520, 484, 452 мμ. β-Каротин составляет основную массу каротиноидов, находящихся в растениях. Он имеет следующую структурную формулу (I):

Рис. 29. Кристаллы каротина (провита-
мин А).



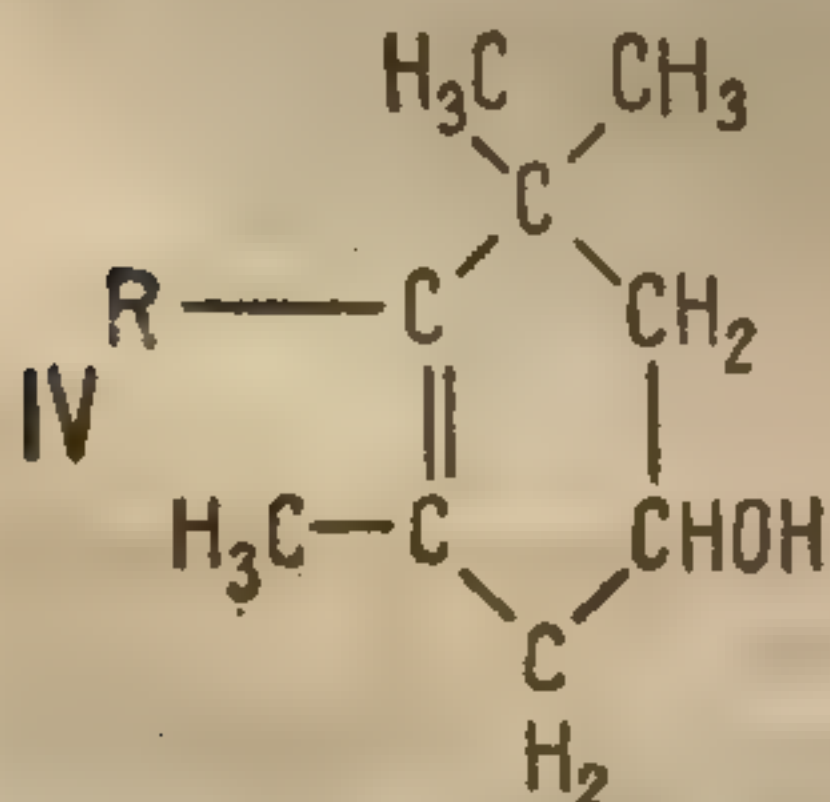
α -Каротин ($C_{40}H_{56}$) (151, 152) сопровождает β -каротин в растительных тканях. Точка плавления чистого кристаллического вещества установлена при $187^{\circ}C$. α -Каротину присущ спектр поглощения

в растворе сероуглерода в области 511, 478, 452 мμ. Это вещество структурно отличается от β-каротина тем, что одно из колец имеет α-иононовую конфигурацию (II):



(R=β-иононовому кольцу и связанной с ним изопре-
ноидной цепи)

Криптоксантин ($C_{40}H_{56}O$) (166—169). Широко распространен в тканях растений вместе с β-каротином, в некоторых случаях достигает до 30% от общего содержания пигмента. Точка плавления при 169° С. Спектр поглощения раствора в сероуглероде в области 520, 484 и 452 мμ. Имеет структуру, тождественную β-каротину, за исключением того, что в



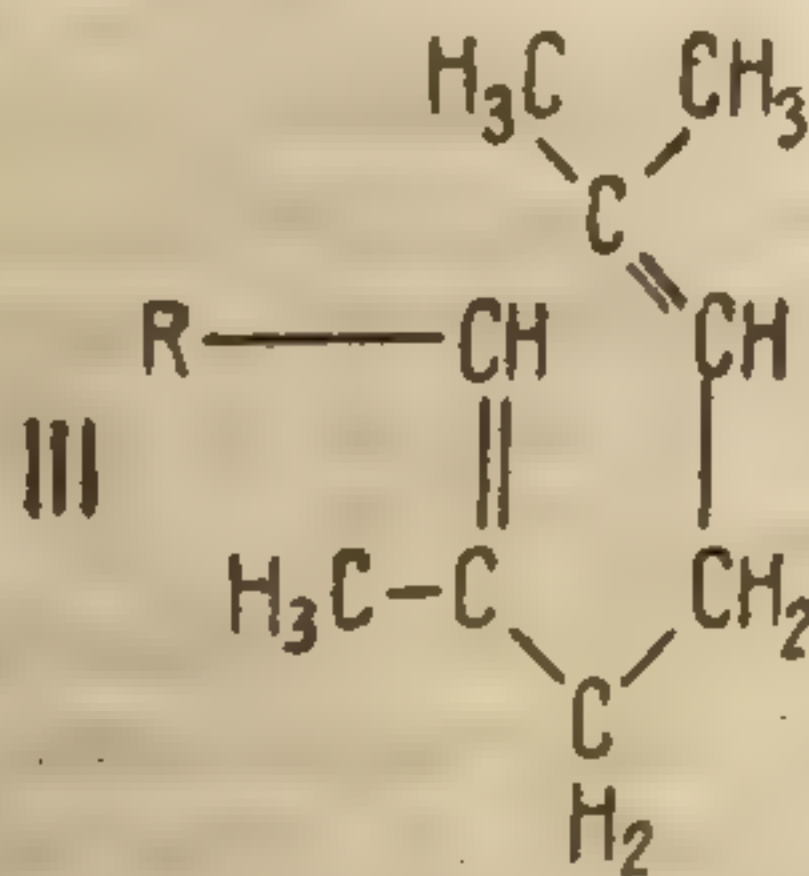
(R=β-иононовому кольцу и связанной с ним изопре-
ноидной цепи)

Афаницин ($C_{80}H_{106}O_3$) (173). Получен из сине-зеленых водорослей. Точка плавления при 195° С. Спектр поглощения в растворе сероуглерода в области 533, 494 мμ. Предполагается, что афаницин структурно представляет собой дикаротиноид, обладающий кетогруппой.

Миксоксантин ($C_{40}H_{54}O$) (174). Найден у пресноводной водоросли *Oscillatoria rubrescens* и других форм класса Мухорфусеа. Точка плавления при 168—169° С. Спектр поглощения в области 488 мμ. Миксоксантин, повидимому, является производным γ-каротина.

Все перечисленные каротиноиды подвержены окислению. В нейтральном газе они термостабильны. Помимо сероуглерода каротиноиды

γ-Каротин ($C_{40}H_{56}$) (153) найден в растениях в виде незначительной примеси к β-каротину. Точка плавления при 178° С. Спектр поглощения раствора в сероуглероде в области 533, 496 и 463 мμ. Структурно отличается от β-каротина тем, что имеет только одно β-иононовое кольцо, второе же кольцо разомкнуто и имеет две двойных связи (III):



(R=β-иононовому кольцу и связанной с ним изопре-
ноидной цепи)

одном из колец содержит гидроксильную группу (IV).

Эхиненон ($C_{40}H_{58}O$)? (170, 171).¹

Выделен из половых желез морских ежей. Точка плавления при 192—193° С. Раствор в сероуглероде имеет спектр поглощения в области 520, 488 и 450 мμ. Эхиненон, повидимому, представляет собой дегидрокриптоксантин.

Афанин ($C_{40}H_{54}O$) (172, 173). Получен из сине-зеленых водорослей. Точка плавления при 180° С; спектр поглощения в растворе сероуглерода в области 533, 494 мμ. Химическая структура точно неизвестна. Предполагается, что он представляет собой монокетон с 12 двойными связями.

Получен из сине-зеленых водорослей. Точка плавления при 195° С. Спектр поглощения в растворе сероуглерода в области 533, 494 мμ. Предполагается, что афаницин структурно представляет собой дикаротиноид, обладающий кетогруппой.

Найден у пресноводной водоросли *Oscillatoria rubrescens* и других форм класса Мухорфусеа. Точка плавления при 168—169° С. Спектр поглощения в области 488 мμ. Миксоксантин, повидимому, является производным γ-каротина.

Все перечисленные каротиноиды подвержены окислению. В нейтральном газе они термостабильны. Помимо сероуглерода каротиноиды

хорошо
и некотор
творимы

3. Хи

Предл
(1) была

Витам
метанола
содержат
Точка пл
при 7,5—
ционной

Витам
он приоб
нагреван
характер
135, 181)
ние, хара
(133). В
телей и

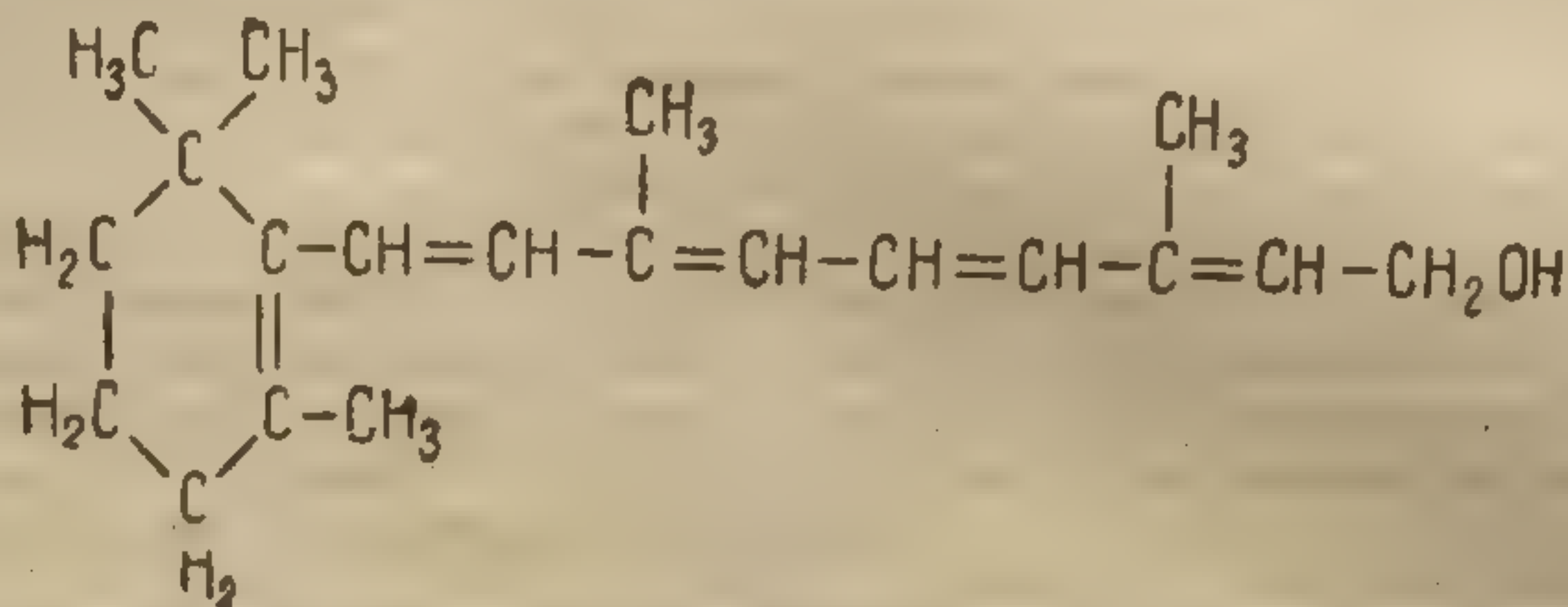
Биоло
и микро

Среди
Мусобасте
в зависим
или этиле
степень об
лем. Друг
тиловый,
Мусобасте
Спект
рует α- и
пигменты.

хорошо растворяются в ацетоне, хлороформе, петролейном эфире и некоторых других органических растворителях и совершенно нерастворимы в воде.

3. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНА А (A₁)

Предложенная Каррером структурная формула витамина А (I) была подтверждена в ряде исследований (163—165):



Витамин А кристаллизуется при очень низкой температуре из метанола. Кристаллы светложелтого цвета, оптически неактивны и содержат в себе растворитель, применявшийся при кристаллизации. Точка плавления для кристаллов, выделенных из метанола, найдена при 7,5—8° С (161). Однако кристаллы, не содержащие кристаллизационной жидкости, имеют точку плавления при 63—64° С (162).

Витамин А подвержен окислению. Будучи растворен в масле, он приобретает значительную устойчивость. Он термостабилен, если нагревание производится в отсутствии кислорода. Для витамина А характерна полоса в спектре поглощения в области 328 мμ (134, 135, 181). С хлороформенным раствором SbCl₃ он дает голубое окрашивание, характеризующееся спектром поглощения в области 610—630 мμ (133). Витамин А растворим в большинстве органических растворителей и в жирах. Он совершенно нерастворим в воде.

4. БИОСИНТЕЗ ПРОВИТАМИНОВ И ВИТАМИНА А

Биологический синтез каротиноидов осуществляется растениями и микроорганизмами.

Среди бактерий, синтезирующих каротин (175), может служить примером *Mycobacterium phlei*. Продукция пигмента этим микроорганизмом находится в зависимости от состава питательной среды. Глицерин, изопропиловый спирт или этиленгликоль стимулируют синтез каротина (176). Этиленгликоль повышает степень образования каротиноидов в шестьдесят пять раз по сравнению с контролем. Другие спирты: метиловый, этиловый, *n*-пропиловый, *n*-бутиловый, изобутиловый, *n*-аллиловый также стимулируют биосинтез каротиноидов в культурах *Mycobacterium phlei*.

Спектрографический анализ показал, что этот микроорганизм продуцирует α- и β-каротины, производные лютеина, зеаксантин, криптоксантин и другие пигменты. Продукция каротина у водорослей также находится в большой зависи-

мости от питательной среды и в особенности от источника азота (177, 207). Морская диатомовая водоросль *Nitzschia closterium* при воспитании в чистой культуре обладает способностью синтезировать каротин в значительных количествах. Масло, полученное путем экстракции из культуры этой водоросли, отличалось высокой биологической активностью при испытании на А-авитаминозных крысах (180).

Зеленая водоросль *Dictiococcus cinnabarinus* в культурах в течение первых 3—6 недель продуцирует преимущественно ксантофилл, на последующих же стадиях количество ксантофилла постепенно уменьшается, в то время как уровень содержания каротина повышается (178).

У флагеллат каротин отлагается в глазном пятне независимо от того, обладает или нет данная форма хлорофиллом (179). Синтез каротиноидов успешно совершается, независимо от света и концентрации водородных ионов в пределах pH от 6,3 до 8,6, при воспитании *Nematococcus pluvialis* на среде, составленной из минеральных солей аспарагина или пептона, в присутствии уксуснокислого натрия.

По данным Шопфера (182) *Mucor hiemalis* синтезирует каротиноиды, и эта способность к синтезу находится в зависимости от состава среды. Максимальная продукция каротиноидов совершается только на питательной среде, в которой скорректировано соотношение углерода к азоту.

По данным того же автора (183), *Phycomyces Blakesleeanus* синтезирует β-каротин, продукция которого повышается с 0,09, до 0,1% при повышении концентрации аспарагина в питательной среде до 0,4%. Синтез каротина у этой формы находится в большой зависимости от степени и характера освещения. При содержании культуры в темноте или при красном свете она остается белой. В голубых или фиолетовых лучах культура становится окрашенной каротиноидами, в изобилии синтезирующимися в этих условиях.

Для успешного синтеза каротиноидов *Rhodotorula rubra* требует обильного источника углерода. Так, добавление к питательной среде глицерина обеспечивает образование большого количества пигмента (184).

У высших растений синтез и накопление каротиноидов находится под контролем ряда факторов. Наиболее полному изучению в этом отношении был подвергнут горох. Было показано (185), что условия, способствующие развитию растения, как правило, положительным образом влияют и на количество накапливаемого пигмента.

При культивировании растения на синтетической среде в кварцевом песке, замена $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ на KNO_3 , т. е. на более благоприятный источник азота, приводит к повышению синтеза каротина. Максимум накопления пигмента был найден во время цветения ряда растений. В течение этой стадии развития содержание пигмента достигало 0,2% сухого веса растения (186). Почвенные бактерии не оказывают прямого влияния на процесс синтеза каротина, совершающийся в растениях, но косвенным путем, через посредство фиксации азота в почве, оказывают положительное влияние (185).

В культуре датского сладкого клевера максимальное повышение синтеза пигмента было найдено в продолжение апреля месяца, перед началом интенсивного роста, хотя наивысшая степень инсоляции и более высокая температура окружающей среды имели место в более позднее время (с мая по сентябрь) (186).

В отношении образования ликопина в томатах было показано (187), что свет не является необходимым фактором для биосинтеза пигмента, в то время как соответствующая температура (ниже 30° C) и присутствие кислорода безусловно нужны для осуществления этого процесса.

Было установлено (188), что в растительной клетке каротиноиды связаны с пластидами (хромопластами). Путем применения реакции

Карра и Прейса для цитологического исследования животных и растительных клеток было показано (189, 190), что у различных представителей высших растений, водорослей, высших и низших грибов каротиноиды большей частью локализируются в ядрышках, хондриомах или митохондриальных зонах пластид. Повидимому, органоиды растительных клеток и являются местом синтеза каротиноидов.

Существует представление (191, 192), что биосинтез каротина в растениях, повидимому, протекает через стадию дегидрирования фитола, ведущего к образованию ликопина, а затем и каротина. Согласно этой точке зрения, фитол является основой для синтеза не только хлорофилла, но и каротиноидов.

Процесс биосинтеза каротиноидов у зеленой водоросли *Dictyosoccus cinnabarinus*, повидимому, протекает тем же путем, но в зависимости от питания организма может принимать иное направление, ведущее к образованию хлорофилла, согласно следующей схеме (178):

1. протофитол \rightarrow фитол \rightarrow каротиноиды
2. протофитол \rightarrow фитол \rightarrow хлорофилл.

Для растительных же организмов, лишенных фитола, источником образования каротиноидов служат различные вещества, богатые углеродом (глюкоза, глицерин и др.) (176, 184).

Каротиноиды, тем или иным путем образовавшиеся в клетках растений или в микроорганизмах, имеющие в своей структуре β -иононовое кольцо или кольца, при поступлении в животный организм с пищей всасываются в кишечнике и превращаются в витамин А. Теоретически из каждой молекулы β -каротина могут образоваться две молекулы витамина А путем присоединения двух молекул воды. В каких органах протекает превращение каротина в витамин А, еще достаточно точно не изучено. Предполагается, что этот процесс протекает в печени при участии фермента каротиназы, как это было показано *in vitro* с измельченной тканью печени (193, 194), взятой от А-авитаминозных крыс (139). Однако повторение тех же опытов не всегда давало положительный результат (140, 195). Следует считать совершенно доказанным, что организм человека (196, 197), крысы (133, 198), морских свинок, кроликов (199), коров (137), свиней (201), кур (202, 203) и рыб (204) способен совершать превращение каротина в витамин А.

Опыты, поставленные *in vitro* с печенью кошки (140), дали отрицательный результат, что заставляет предполагать, что организм хищников нуждается в витамине А в готовом виде, а не в форме провитамина. Эту точку зрения отчасти подтверждает тот факт, что лисы хотя и усваивают каротин и превращают его в витамин А, но в крайне ограниченных пределах (205).

Особого внимания заслуживает вопрос об образовании громадных количеств витамина А в организме некоторых рыб. Например, в 1 г жира из печени трески (*Gadus morrhua*) содержится около 600 международных единиц витамина А, у *Stereolepis gigas* запасы витамина А достигают ■ 1000 раз более высокого уровня, т. е. до 600 000 единиц

на 1 г жира (206). При изучении распределения витамина А в тканях разных видов рыб было установлено, что жировая фракция, полученная из всей массы тела, очень бедна витамином А, в то время как жир печени содержит почти весь запас этого вещества (210).

По всей вероятности, отложение витамина А в печени рыб в конечном итоге происходит за счет естественного источника, которым является фитопланктон, богатый каротиноидами (180, 207), и за счет ракообразных, содержащих каротиноид астаксантин (208), который, по видимому, превращается организмом рыб в витамин А (209).

У хищных форм рыб, очевидно, не способных к трансформации каротина в витамин А (212), запасы витамина, вероятно, создаются путем поступления этого вещества в готовом виде с пищей.

Каковы факторы, влияющие на биохимический процесс трансформации каротина в витамин А, еще не известно. Имеются указания, что ультрафиолетовые лучи стимулируют этот процесс в организме крыс и собак (211). Однако эти данные еще не подтверждены.

5. СТАНДАРТЫ ВИТАМИНА А

В 1934 г. на международной витаминной конференции за международную единицу витамина А была принята навеска чистого кристаллического каротина с точкой плавления 184°C , равная 0,6 гаммы, растворенная в кокосовом масле.

В 1 грамме чистого β -каротина содержится 1 670 000 международных единиц.

В 1 грамме чистого витамина А содержится 4 500 000 международных единиц (206).

Одна международная единица витамина А равна 1,5—2 биологическим единицам Шермана.

6. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ПРОВИТАМИНОВ А И ВИТАМИНА А

Естественными источниками каротина являются растения, синтезирующие этот пигмент.

У высших растений наиболее высокий уровень содержания каротина установлен в зеленых частях (52—58). Плоды, корнеплоды и зерновые продукты, за некоторым исключением, являются бедными источниками провитаминов А (59—76).

Примером высокого уровня содержания активного вещества в зеленых растительных продуктах могут служить листья шпината, содержащие на сухой вес от 6 до 70 мг-% каротина и более в зависимости от метода сушки (213, 214). Салат кочанный на сырой вес содержит до 12,5 мг-%, а щавель до 5 мг-% каротина.

Корнеплодом, наиболее богатым каротином, является красная морковь, на сырой вес содержащая до 6,25 мг-% пигмента (214).

Из плодов самыми богатыми каротином являются абрикосы, на сырой вес содержащие от 50 до 100 мг-% пигмента (214), и различные сорта хурмы, содержащие в период зрелости запас каротина до 40,0

мг-% (215). Однако такое высокое содержание каротина в овощах и фруктах составляет исключение из общего низкого уровня концентрации пигмента в других объектах той же категории (см. подробно 214, 216, 217). В растениях каротин, повидимому, образует комплекс с протеинами, как это было показано при изучении моркови (218).

При хранении сушеных растительных продуктов в одинаковых условиях влажности и температуры процесс разрушения в них каротина значительно варьирует. Например, в капусте, шпинате и люцерне каротин разрушается быстрее, чем в моркови. Наиболее благоприятным для сохранения активного вещества оказался процент влажности моркови при хранении, равный 18 (219).

Растительные продукты содержат преимущественно β -каротин. Так, в общей каротиновой фракции из красной моркови содержится около 15% α -каротина, 85% β -каротина и около 0,1% γ -каротина (214). В животных тканях каротин, как правило, содержится в незначительном количестве. β -Каротин был обнаружен в желтом теле (236, 237), в семенниках (238), в надпочечниках (239), плаценте (237) и некоторых других органах и тканях (240, 241, 242).

В животном организме образуется запас витамина А при нормальном или обильном поступлении с пищей каротина или витамина А. Печень, в отличие от других тканей и органов, представляет собою депо, в котором могут быть отложены громадные количества активного вещества. В опытах на крысах, получавших большое количество концентрата аксерофтола, был найден запас витамина А, достигающий 5% сухого веса печени (220). Этого запаса при постепенном его использовании могло бы животным хватить на период времени приблизительно до 200 лет. Однако запасы витамина А в печени крыс, достаточные для удовлетворения минимальной физиологической потребности приблизительно на 100 лет, в действительности же в основной своей массе теряются подопытными животными в течение двенадцатинедельного периода пребывания на очищенной от витамина А пище (221).

Следовательно, высокий уровень содержания витамина А в печени животных может сохраняться только при постоянном притоке активного вещества или его провитамина из внешней среды с пищей.

Большое количество витамина А было найдено в печени сельскохозяйственных животных (222). Систематическое же изучение запасов витамина А в печени овцы, свиньи и коровы было произведено в 1942 г. (223). На большом материале показано, что в среднем печень овцы содержит 459, бычья печень — 144, телячья печень — 39 и свиная — 45 международных единиц витамина А на грамм ткани.

Многочисленные виды рыб создают в печени запасы витамина А, достигающие большей частью от нескольких тысяч до сотен тысяч международных единиц на грамм печеночного жира. Жир печени трески, по сравнению с печеночным жиром многих других видов рыб, занимает далеко не первое место как источник витамина А, так как он содержит от 65 до 600 международных единиц на грамм. У ряда же морских видов рыб в граммe жира печени содержится в среднем

около 40—50 тысяч интернациональных единиц витамина А. У *Xiphias gladius* это число достигает 250000, у *Stereolepis ishnagi* 300 000 и у *Stereolepis gigas* 600 000 (206).

Такая высокая концентрация витамина А характерна только для печени. Жир других органов и тканей рыб беден витамином А (210).

В сливочном масле концентрация витамина А варьирует в зависимости от сезона года. Питание коров летом зеленым кормом повышает содержание аксерофтола в масле до 200 интернациональных единиц на 1 г продукта, зимой же масло содержит от 15 до 30 интернациональных единиц в 1 г (224).

Та же самая зависимость в колебании концентрации витамина А от характера питания продуцента наблюдается и в яйце курицы. Желток яиц, снесенных в мае и июне, когда птица получает свежую траву, в 10 раз богаче активным веществом по сравнению с желтком яиц зимней кладки (225).

Величина запасов витамина А, отлагаемых животными в организме, находится главным образом в зависимости от уровня поступления активного вещества с пищей. Однако ряд других условий может оказывать влияние на уровень содержания витамина А в органах животных. Так, Шерман с сотрудниками (226) в 1943 г. при помощи спектрофотометрического метода изучил количественное содержание витамина А в организме подопытных крыс и установил, что наблюдаются возрастные вариации в уровне содержания витамина А в печени. Под опыт брались крысы из инбридной колонии, из определенных пометов и с определенного пищевого рациона. Они помещались на диету, составленную из порошка цельного молока, муки из цельного пшеничного зерна и хлористого натрия с добавлением витамина А. Три группы подопытных крыс получали по 3 или 6 или 12 интернациональных единиц витамина А на грамм диеты.

Потомство от этих крыс второй и более поздних генераций бралось для исследования содержания витамина А в тканях на 30, 90 и 150 день жизни. Крысы первой группы, получавшие 3 интернациональных единицы витамина А на грамм корма, т. е. дозу, лежащую ниже оптимума, на 30-й день содержали 5 интернациональных единиц витамина А в грамме ткани печени. К 60 дням жизни уровень содержания витамина А возрос до 8 интернациональных единиц на грамм ткани печени, а к 150 дням концентрация витамина вновь снизилась до 5 интернациональных единиц. Следовательно, запас витамина А возрос на 60% к периоду зрелости и понизился на тот же процент при достижении более поздних стадий развития.

Крысы второй группы, получавшие пищу с добавлением 6 интернациональных единиц на грамм корма, в 30-дневном возрасте содержали в 1 г печени в среднем 13 интернациональных единиц витамина А. К 60 дням жизни количество витамина А возросло до 60 интернациональных единиц и к 190-дневному возрасту упало до 47 интернациональных единиц.

Крысы третьей группы, получавшие 12 интернациональных единиц витамина А на грамм корма, сосредоточили на 30-й день жизни запас

этого вещества в грамме ткани печени, равный 70 интернациональным единицам. В возрасте 90 и 150 дней этот запас достигал 229 и 325 интернациональных единиц соответственно.

На запас витамина А оказывают влияние разные химические агенты, действующие на печень. Например, этиловый алкоголь (227), висмут (228), карциногены (1, 2, 5, 6-дибензантрацен). Дибензантрацен понижает уровень содержания витамина А в печени (229, 230) как путем задержки аккумуляции, так и путем ускорения выделения витамина из ткани органа (231). Инъекция дибензантрацена повышает содержание витамина А в почках за счет снижения его содержания в печени (232).

Введение в организм алкоголя уменьшает запасы витамина А в печени, как это было показано на морских свинках (227), и повышает его концентрацию в крови собак (233) и людей (234).

Инъекция 15-процентного алкоголя крысам ускорила расход запасов витамина А в печени, но в меньшей степени по сравнению с действием дибензантрацена, и не повысила его содержание в почках (232). Однако такие агенты, как остро действующий на ткань печени 3,3-метиленис (4-оксикумарин), подавляющий синтез протромбина, или витамин К, стимулирующий этот синтез, не оказывают заметного влияния на изменение уровня содержания витамина А в печени (235).

Витамины Е (α -, β -, γ -токоферолы) оказывают положительное влияние на процесс накопления витамина А в печени подопытных животных (345, 346). Это действие витаминов Е объясняется предохранением каротина от окисления в желудочно-кишечном тракте (347, 348).

Перечисленные выше данные свидетельствуют, что в природе, повидимому, существует многочисленный ряд веществ, содержащихся в продуктах питания или являющихся продуктами метаболизма, влияющих на процесс накопления и расхода запасов витамина А в организме.

7. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА А

Относительно роли каротина в жизнедеятельности растений известно чрезвычайно мало. Постоянное присутствие каротиноидов в сравнительно высокой концентрации в растущих частях, а также в очагах фотосинтеза — листьях — дает основание предполагать о каком-то существенном значении каротина в жизни растений. Показано, что каротин играет немаловажную роль в абсорбции голубых и фиолетовых лучей, а также повышает чувствительность растительного организма к свету и обостряет реакцию фототропизма (207, 243).

Каротин, повидимому, принимает участие в регуляции окислительных процессов в растительной клетке. Он обладает свойствами оксигеназ и активирует молекулярный кислород в присутствии пероксидаз (207). Витамин А в растительных клетках обнаружен не был, его присутствие характерно только для животных тканей.

Роль витамина А в жизнедеятельности животных исключительно велика. Недостаток поступления витамина А в организм птиц, мле-



Рис. 30. Фолликулярный гиперкератоз кожи человека при недостатке витамина А (см. рис. 31).

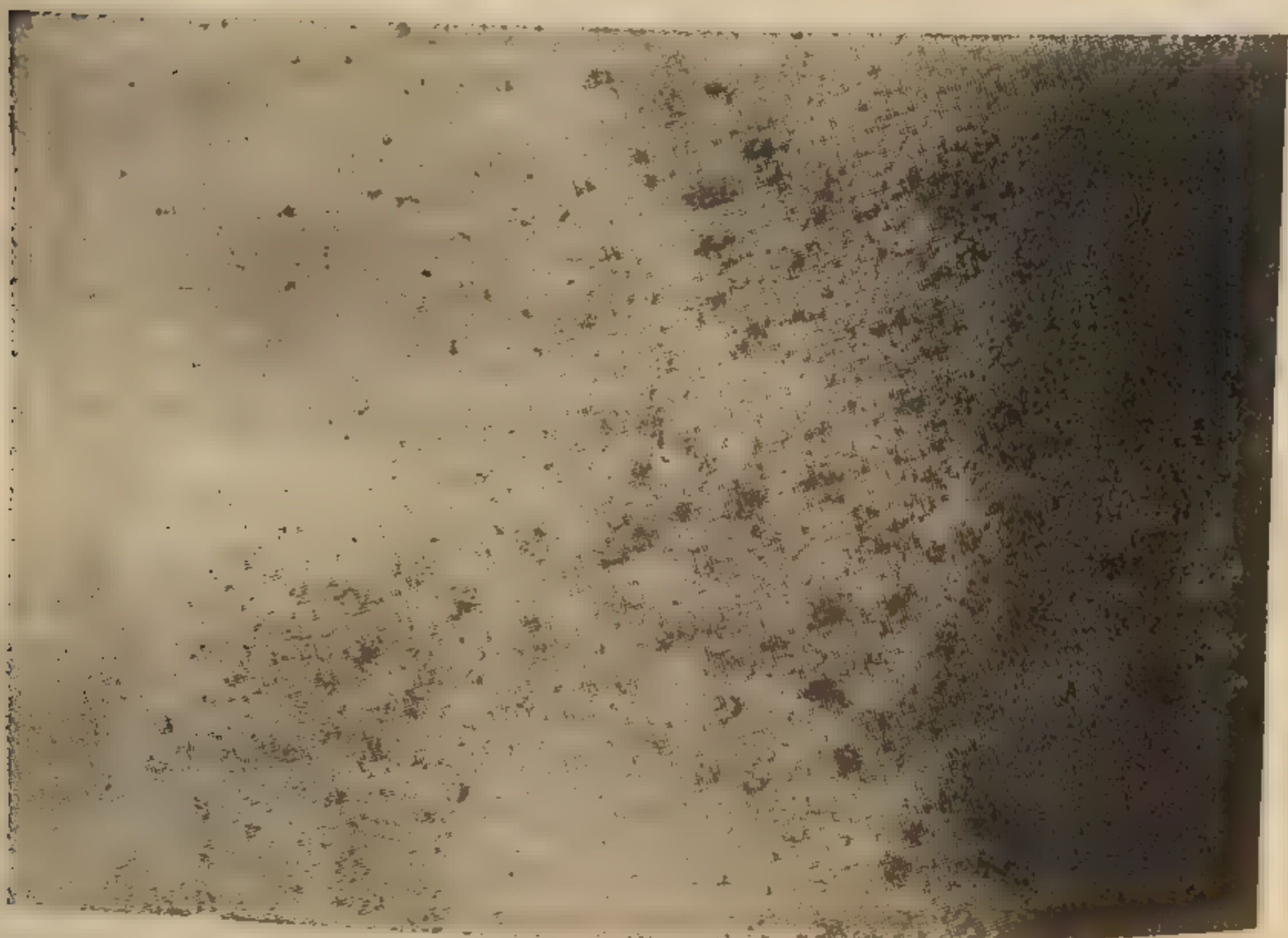


Рис. 31. Тот же случай фолликулярного гиперкератоза (см. рис. 30) после пятинедельного лечения препаратами витамина А (приблизительно по 63 000 интер. ед. в день). (Рис. 30 и 31 из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

копитающих животных и человека ведет в конечном итоге к гибели. Возникающий авитаминоз А имеет форму сложного симптомокомплекса (319).

Депрессивно при только для знаками сл (25—27), со устойчивост Характерны нормального «куриной сл Работами

было подт острота зре зависит от п тине глаза з пура. Ф р е Х о л м (25 что при недо А в организм зрительного тине очень си ся. Кроме то нормальную с птации к св интенсивности ния ответствен ление ночной жающей глаза стадий гиповит

Данные Ф р и Х о л м а по вой для прак деления степе ности в органи нормальной ада наличие гипови признаков най глаз у детей на выдаче 3000 ин стижения того 80 000 интерна инъекции (253)

Впервые У тельный пурпур Биосинтез род витамина А с распадается с ной природ приводит к обр

Депрессия роста и общее истощение хотя и наблюдаются постоянно при недостатке витамина А, но не являются специфичными только для данного вида авитаминоза. Наиболее специфичными признаками следует считать роговое перерождение эпителиальной ткани (25—27), сопровождающееся ксерофтальмией (16—18), и понижение устойчивости организма против инфекции (28—30, 244—249, 291—295). Характерным симптомом авитаминоза А является также нарушение нормального процесса зрения, выявляющееся в форме так называемой «куриной слепоты».

Работами Холма (250) было подтверждено, что острота зрения в сумерках зависит от присутствия в ретине глаза зрительного пурпура. Фредерика и Холм (251) установили, что при недостатке витамина А в организме концентрация зрительного пурпура в ретине очень сильно понижается. Кроме того, глаз теряет нормальную способность адаптации к свету различной интенсивности. Эти нарушения ответственны за проявление ночной слепоты, поражающей глаза с первых же стадий гиповитаминоза А.

Данные Фредерика и Холма послужили основой для практического определения степени недостаточности в организме витамина А путем изучения способности глаза к нормальной адаптации (252—257). Этот метод позволяет устанавливать наличие гиповитаминоза А, когда еще никаких других характерных признаков найти не удастся. Восстановление нормальной адаптации глаз у детей наблюдалось в течение нескольких дней при ежедневной выдаче 3000 интернациональных единиц витамина А (252). Для достижения того же результата у взрослых людей требовалось до 80 000 интернациональных единиц витамина А при внутримышечной инъекции (253).

Впервые Уолд (258) в 1935 г. показал, что родопсин — зрительный пурпур сетчатки глаза — генетически связан с витамином А. Биосинтез родопсина происходит путем комплексного соединения витамина А с протеином. Под действием лучей света этот комплекс распадается с образованием желтого пигмента — ретинена, каротиноидной природы. При продолжительном действии света этот распад приводит к образованию бесцветных продуктов деградации ретинена,

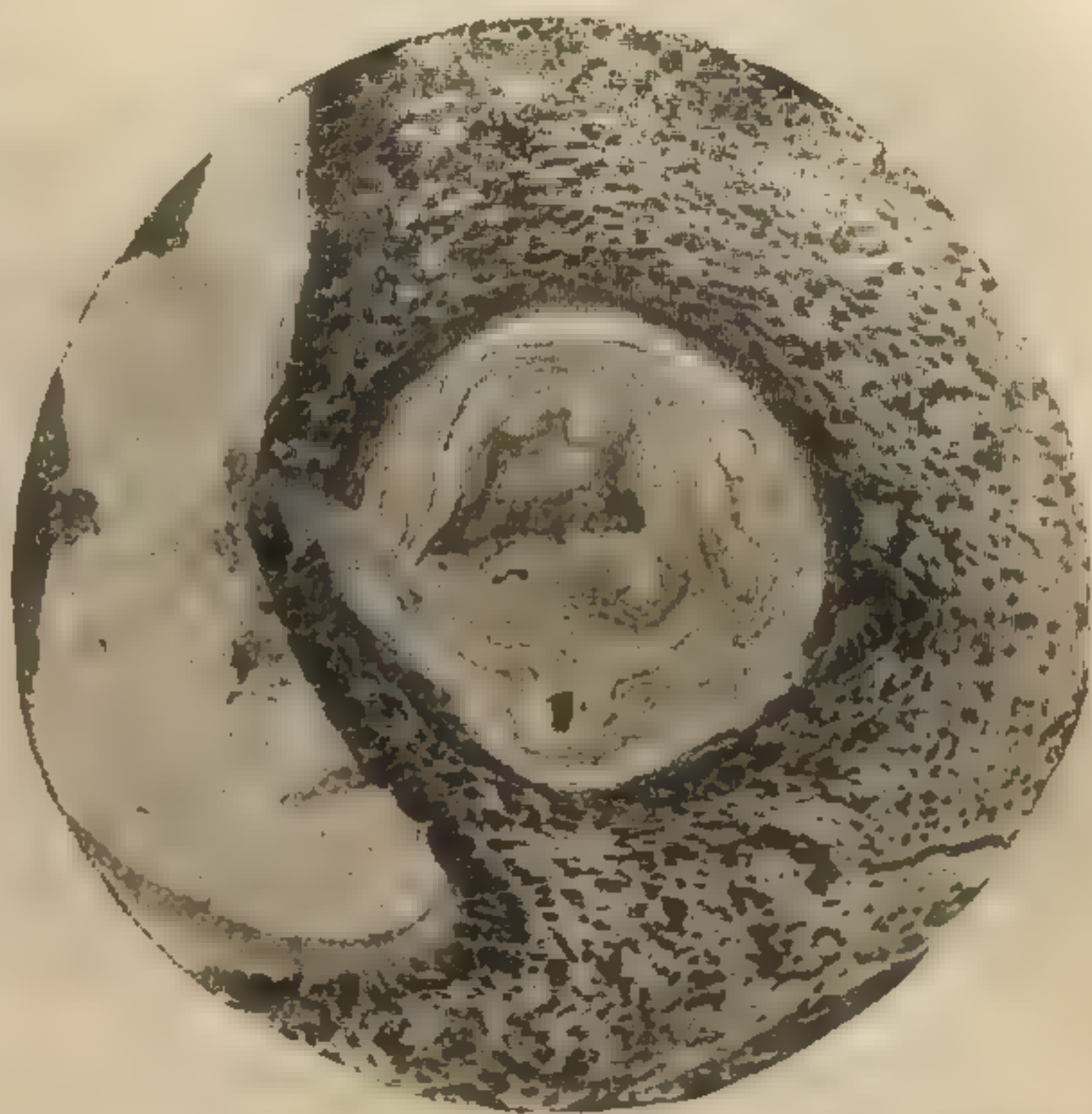
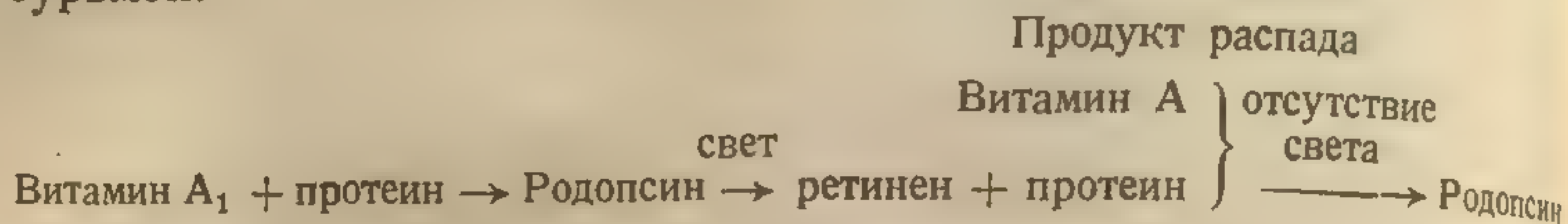


Рис. 32. Кератоз железы в слизистой оболочке матки крысы при авитаминозе А.

(По Кудряшову, Бюлл. М. О-ва исп. природы, Отд. биол., 44, 45, 1935).

с выходом витамина А, который вновь может быть включен в процесс ресинтеза родопсина. Синтез зрительного пурпура происходит в отсутствии света. Эти данные были подтверждены и развиты рядом последующих работ (259—270). Родопсин обладает спектром поглощения с максимумом в области 500 мμ. Ретинен имеет максимум поглощения в области 385 мμ и дает цветную реакцию с треххлористой сурьмой.



Химическая структура ретинена еще не изучена. В процессе превращений родопсина часть витамина А теряется, в связи с чем постоянный приток этого активного вещества к глазу абсолютно необходим для сохранения нормального зрения. В случае недостатка витамина А в организме, прежде всего нарушается механизм биосинтеза родопсина, что и ведет к проявлению гемералопии.

В некоторых случаях, например, у маленьких детей, вследствие неполноценного питания теряющих нормальную чувствительность органа зрения к свету, восстановление зрительного пурпура идет исключительно быстро. Через полчаса после выдачи большой дозы витамина А реакция глаз на световое раздражение становится нормальной (257).

Недостаток витамина А у млекопитающих животных ведет к поражению нервной системы. Впервые дегенеративные явления в нервной системе, вызывающие нарушение мышечной координации, были установлены при авитаминозе А у свиней (19, 271—275). Дегенеративные изменения были найдены в спинном мозгу и в периферических нервах (276—278).

Острый недостаток витамина А вызывает нарушение в половой системе самца и самки. Прежде всего наблюдается ороговение слизистой влагалища (279—283). Овуляция осуществляется, но имеет место дефект в имплантации оплодотворенных яйцеклеток (284) или гибель эмбриона на ранних стадиях развития в связи с патологическими явлениями в эндометрии матки (280, 285—286). У самцов дегенерируют зародышевые элементы в семенных канальцах и выпадает продукция полового гормона, что ведет к инволюции простаты и семенных пузырьков (279—290).

При недостатке витамина А были установлены также некоторые дефекты в соотношении форменных элементов крови, а именно уменьшение числа тромбоцитов, отмеченное рядом авторов (296—299).

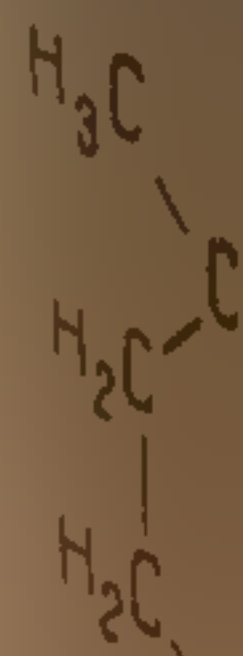
Механизм биологического действия витамина А совершенно не известен. Предположения, что витамин А является необходимой частью структуры эпителиальных клеток или катализатором тех или иных биохимических процессов, совершающихся в клетках, пока еще не получили достаточного фактического обоснования.

В 1937 году были обнаружены у некоторых рыб, что это наблюдение (304), предположение от хороших наблюдений, в отношении активности витамина А, что в противоречии (307), установленной активности.

Однако Каррер и др. нашли, что биологическая активность молодых крыс, лишенных от вещества витамина.

Концентрация в печени, как в области 3.

Вопрос о решении, но на основании исследований (305, 309—311) по витамину β-апо-

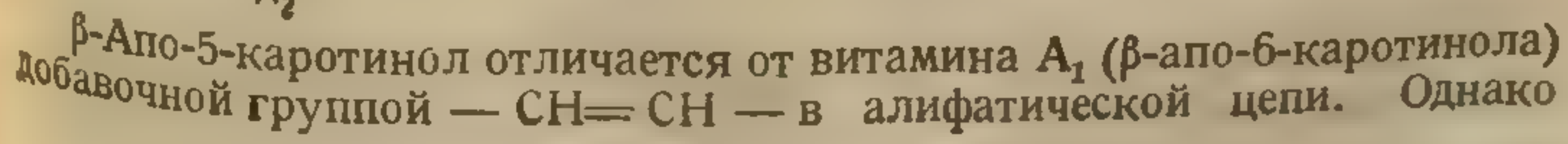


β-Апо-5-к-добавочной г

8. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АКСЕРОФТОЛА. ВИТАМИНЫ А₁, А₂ и А₃

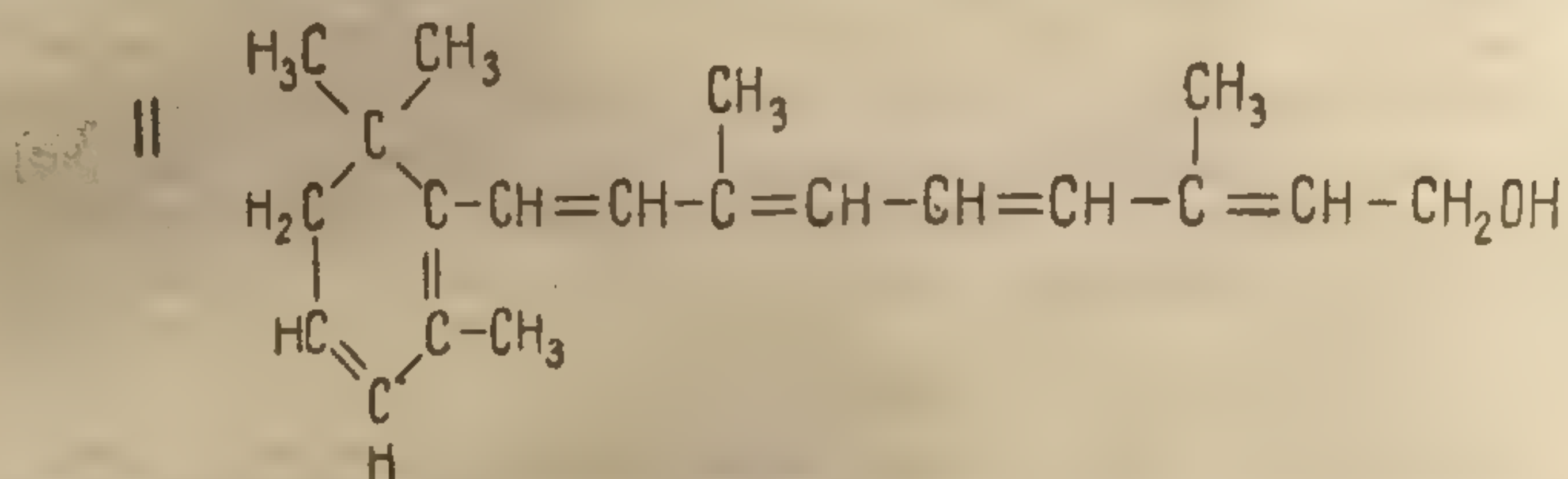
Однако в работах последних лет было показано, что полученные Каррером результаты ошибочны. В 1943 г. Иензен, Гаррис и др. (308) приготовили концентрат из печени щуки и нашли, что он содержит только витамин A_2 и лишен витамина A_1 . Биологическое испытание этого концентрата было произведено на молодых крысах, которые дали прекрасный рост, будучи на авитаминозной диете. При анализе ткани печени подопытных крыс установлено отсутствие в ней витамина A_1 и наличие значительного количества витамина A_2 .

Вопрос о химической структуре витамина A_2 окончательно не разрешен, но на основании ряда данных и в частности изучения продуктов окисления предполагается, что это вещество является высшим гомологом витамина A , содержащим 22 углеродных атома и 6 двойных связей (305, 306). Такое соединение (1) было получено Каррером (309—311) путем окисления β -каротина при помощи $KMnO_4$ и названо β -апо-5-каротинолом.



спектр поглощения β -апо-5-каротинола с максимумом в области около 360 м μ точно не совпадает со спектром поглощения витамина A_2 (345—350 м μ) (310, 312). Кроме того, температура дистилляции витамина A_2 в вакууме также не совпадает с более высокой температурой дистилляции β -апо-5-каротинола. Эти факты ставят под сомнение идентичность витамина A_2 и β -апо-5-каротинола.

Было высказано предположение, что витамин A_2 имеет иную структуру, а именно: две двойные связи находятся в кольце, в то время как алифатическая цепь тождественна цепи витамина A_1 (II).



Некоторые физические свойства витамина A_2 действительно соответствуют вышеуказанной структуре (313). Однако при окислении витамина A_2 озонном имеет место образование героновой кислоты, что не подтверждает второй формулы и говорит в пользу структуры, присущей β -апо-5-каротинолу (I). Ряд других химических данных (305) в известной своей части также свидетельствует в пользу первого варианта предполагаемой структуры витамина A_2 .

Каротины, обладающие β -иононовым кольцом, являются одновременно провитаминами A_1 и A_2 (314).

У пресноводных рыб в сетчатке глаза зрительный пурпур, носящий название порфиросин, иного химического происхождения, чем родопсин, найденный в глазах морских рыб или млекопитающих животных. Он синтезируется из белка и витамина A_2 . При действии света порфиросин распадается на ретинен $_2$ и белок. Дальнейший распад ретинена $_2$ ведет к выходу витамина A_2 и продуктов распада (315). У некоторых мигрирующих в реки морских рыб в составе зрительного пурпура содержится смесь из родопсина и порфиросина (315, 316).

В печени акулы было найдено вещество, обладающее спектром поглощения с максимумом в области 290 м μ , дающее с SbCl_3 цветную реакцию со спектром поглощения в области 617 м μ (317). Оно было названо субвитамином A и, как предполагается, представляет собой продукт окисления витамина A_1 или витамина A_2 . Оно почти лишено биологической активности.

Печень кита содержит вещество, обладающее спектром поглощения с максимумом в области 290 м μ . Полученный концентрат этого вещества (318) обладал той же полосой поглощения и давал с SbCl_3 цветную реакцию со спектром поглощения в области 496 и 594 м μ . Биологическая активность этой фракции была равна 17 900 международных единиц в грамме. Вещество, обладающее указан-

ным спектром
 A_2 (206).

При по-
кита был п-
нальных ед-
в области 2-
щения у 5-

В 1943 г.
название ки-
это обладает
обработки в
активность в
В связи с эт-
это следует с-
Ему предпол-

Изучение
имеющий в
крыс от разв-
Дозы α - и γ -
больше (321)

тинов находи-
с чем при тра-
из каждой мо-
то время как т-
возникает две

витамином A
(322—325). Та-
национальных
интернациона-
поступающий

образование
Биологичес-
которые в сво-
целостности эт-

ственное в ст-
колец наруше-
активности в д-
 β -иононовом к-

активности. Т-
в цепи, оказал-
димо, это ве-
укорочения ал-

дима для сохра-
ный этой цепи.
9. ПОТРЕБН-
Витамин A
питающих жив-

ним спектром поглощения, было предложено называть витамином A_2 (206).

При помощи хроматографической абсорбции из жира печени кита был получен концентрат, содержащий до 531 000 интернациональных единиц витамина А в грамме. Он имел спектр поглощения в области 293 м μ . С $SbCl_3$ препарат давал окраску со спектром поглощения у 570 м μ (317).

В 1943 г. препарату, выделенному из печени кита, было присвоено название китол (320). Испытание на крысах показало, что вещество это обладает очень низкой биологической активностью. Однако после обработки высокой температурой (около 200°C) китол приобретает активность витамина A_1 и присущий витамину A_1 спектр поглощения. В связи с этим, по мнению авторов, изучивших китол (320), вещество это следует считать не витамином, а может быть, новым провитамином А. Ему предположительно была приписана эмпирическая формула $C_{40}H_{60}O_2$.

Изучение активности α -, β -, γ -каротинов показало, что β -каротин, имеющий в своей структуре два β -иононовых кольца, предохраняет крыс от развития авитаминоза А в дневных дозах, равных 2,5 гаммы. Дозы α - и γ -каротинов требуются для той же цели ровно в два раза больше (321). Этот факт объясняется тем, что в структуре α - и γ -каротинов находится только по одному β -иононовому кольцу, в связи с чем при трансформации в организме этих двух каротинов в витамин А из каждой молекулы образуется только по одной молекуле витамина, в то время как теоретически можно ожидать, что из молекулы β -каротина возникает две молекулы витамина А. Однако по сравнению с чистым витамином А активность β -каротина приблизительно в два раза ниже (322—325). Так, в грамме β -каротина содержится $1,667 \times 10^{-6}$ интернациональных единиц, а в грамме чистого витамина А — $3,320 \times 10^{-6}$ интернациональных единиц (322). Эти данные свидетельствуют, что поступающий в организм каротин только частично используется на образование витамина А.

Биологическая активность присуща только тем каротиноидам, которые в своей структуре имеют β -иононовое кольцо. Нарушение целостности этого кольца ведет к потере активности, если оно единственное в структуре каротиноида. При наличии двух β -иононовых колец нарушение конфигурации одного из них ведет к снижению активности вдвое (326). Увеличение длины алифатической цепи при β -иононовом кольце витамина А не ведет к потере биологической активности. Так, β -апо-2-каротинол, имеющий 8 двойных связей в цепи, оказался активным в дозах, равных 5 гаммам (310). Повидимому, это вещество в организме превращается в витамин А путем укорочения алифатической цепи (327). Изопреноидная цепь необходима для сохранения биологической активности. Так, β -ионон, лишенный этой цепи, полностью не активен (165).

9. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ВИТАМИНЕ А

Витамин А необходим для жизнедеятельности человека, млекопитающих животных, птиц и, повидимому, рыб. Попытки экспери-

ментального изучения потребности в витамине А у беспозвоночных животных еще не дали четких результатов. Опыты же, проведенные на некоторых видах насекомых, например, на таракане-прусасе, показали, что этот вид может нормально существовать продолжительное время без притока с пищей провитаминов или витамина А (329).

В отношении позвоночных животных, в частности млекопитающих и птиц, известно, что все использовавшиеся в экспериментах виды давали более или менее однотипную реакцию на недостаток в организме витамина А. Авитаминоз А наблюдался, кроме крыс, у человека (43—46), обезьян (42), собак (19, 33), свиней (33, 34, 37), мышей (33), морских свинок (331), кроликов (332, 333), ежей (341), телят и коров (35, 37, 335), лошадей (35, 336) и других видов млекопитающих животных (336, 337), а также у кур (40, 41, 333, 338) и уток (339).

В среднем потребность млекопитающих животных определяется дозами до 20 или несколько более интернациональных единиц в сутки на килограмм веса тела (35, 37, 340). У птиц потребность в витамине А выше и определяется в 5—10 раз более высокими дозами каротина или витамина А, в зависимости от стадий развития и продукции яиц (40, 41).

Потребность в витамине А
[По Унглею, 1944] (342)

Дневная доза в интернац. единицах		Признаки недостаточности витамина А	
на 70 кг веса тела	на 1 кг веса тела	у человека	у животных
5000 3500—1500 2000—1500	70 50—20 30—20	Нет Излечение гемералопии Предохранение от гемералопии детей и взрослых	Нет Нет Предохранение от гемералопии; животные в хорошем состоянии; нормальный рост. Для отложения запасов витамина А и долговечности необходимы более высокие дозы витамина А. Частичная недостаточность
300—100 от 0 до?	4—1,5 от 0 до?	Гемералопия и изменения в коже Авитаминоз	Авитаминоз

По рекомендации National Research Council U. S. A., дневная доза витамина А для человека варьирует в зависимости от возраста и физиологического состояния организма.

Так, для взрослых людей обоего пола рекомендуется 5000 интернациональных единиц в день. В период беременности — 6000, лактации — 8000 инт. единиц в день. Для детей в возрасте до 1 года — 1500 инт. ед.; с 1 до 3 лет — 2000 инт. ед., с 4 до 6 лет — 2500 инт. ед., с 7 до 9 лет — 3500 инт. ед. и с 10 до 12 лет — 4500 инт. ед. витамина А в день.

В бол
доза до 5
циональн
Потреб
метода вв
Было
инъекции
каротина
этой цели т
введении п
очень бедн
Исследо
(344), пока
в масляном
90—85% м
Но замена м
наковой сте
оральном ве
Избыток
единиц в ден
роста, ломко
ткани (300, 3
цательного д

1. Stepp
2. Stepp
3. Stepp
4. Stepp
5. Stepp
6. McColl
7. Osborn
8. Osborn
9. Osborn
10. McColl
11. McColl
12. Osborn
13. Drum
14. McColl
15. McColl
16. Emmet
17. Wason
18. Osborn
19. Steenb
20. McColl
21. Drum
22. Steenb
23. Steenb
24. Steenb
25. Steenb
26. Steenb
27. Steenb
28. Steenb
29. Steenb
30. Steenb
31. Steenb
32. Steenb
33. Steenb
34. Steenb
35. Steenb
36. Steenb
37. Steenb
38. Steenb
39. Steenb
40. Steenb
41. Steenb
42. Steenb
43. Steenb
44. Steenb
45. Steenb
46. Steenb
47. Steenb
48. Steenb
49. Steenb
50. Steenb
51. Steenb
52. Steenb
53. Steenb
54. Steenb
55. Steenb
56. Steenb
57. Steenb
58. Steenb
59. Steenb
60. Steenb
61. Steenb
62. Steenb
63. Steenb
64. Steenb
65. Steenb
66. Steenb
67. Steenb
68. Steenb
69. Steenb
70. Steenb
71. Steenb
72. Steenb
73. Steenb
74. Steenb
75. Steenb
76. Steenb
77. Steenb
78. Steenb
79. Steenb
80. Steenb
81. Steenb
82. Steenb
83. Steenb
84. Steenb
85. Steenb
86. Steenb
87. Steenb
88. Steenb
89. Steenb
90. Steenb
91. Steenb
92. Steenb
93. Steenb
94. Steenb
95. Steenb
96. Steenb
97. Steenb
98. Steenb
99. Steenb
100. Steenb

В более старшем возрасте для юношей и девушек рекомендуется доза до 5000 инт. ед., а для юношей старше 16 лет — 6000 интернациональных единиц в сутки.

Потребная доза витамина А может меняться в зависимости от метода введения активного вещества.

Было установлено (343), что интерперитонеальные и подкожные инъекции водных коллоидальных суспензий или масляных растворов каротина обеспечивали излечение крыс от авитаминоза А, но для этой цели требовались дозы от 10 до 100 раз выше, чем при пероральном введении препаратов. Запасы витамина А в печени были найдены очень бедными при парэнтеральном введении каротина.

Исследование того же характера, проведенное с витамином А (344), показало, что дозы витамина А, введенные внутримышечно в масляном растворе А-авитаминозным крысам, приблизительно на 90—85% менее активны по сравнению с пероральным введением. Но замена масла, как растворителя, на пропиленгликоль ведет к одинаковой степени усвоения витамина А при внутримышечном и пероральном введении.

Избыток витамина А, достигающий 100 000 интернациональных единиц в день на крысу, вызывает токсические явления: нарушение роста, ломкость костей, кровоизлияния в слизистые оболочки и другие ткани (300, 301, 328). Избыток каротина не оказывает никакого отрицательного действия на организм животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stepp W., Biochem. Z., 22, 452, 1909.
2. Stepp W., Z. Biol., 57, 135, 1911.
3. Stepp W., Z. Biol., 59, 366, 1912.
4. Stepp W., Z. Biol., 62, 405, 1913.
5. Stepp W., Z. Biol., 66, 365, 1916.
6. McCollum E. V. and Davis M., J. Biol. Chem., 15, 167, 1913.
7. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 15, 311, 1913.
8. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 16, 423, 1913.
9. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 17, 401, 1914.
10. McCollum E. V. and Davis M., J. Biol. Chem., 19, 245, 1914.
11. McCollum E. V. and Davis M., J. Biol. Chem., 23, 181, 1915.
12. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 20, 379, 1915.
13. Drummond J. C., Biochem. J., 14, 660, 1919.
14. McCollum E. V. and Davis M., J. Biol. Chem., 21, 179, 1915.
15. McCollum E. V., Simmonds N. and Pitz W., Am. J. Physiol., 41, 361, 1916.
16. Emmett A. D., Science, 52, 157, 1920.
17. Wason I. M., J. Am. Med. Ass., 76, 908, 1921.
18. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Am. Med. Ass., 76, 905, 1921.
19. Steenbock H., Nelson E. M. and Hart E. B., Am. J. Physiol., 58, 14, 1921.
20. McCollum E. V., J. Am. Med. Ass., 68, 1379, 1917.
21. Drummond J. C., Biochem. J., 13, 95, 1919.
22. Steenbock H., Sell M. T. and Buell M. V., J. Biol. Chem., 47, 89, 1921.

23. Sherman H. C. and Munsell H. E., J. Am. Chem. Soc., 47, 1639, 1925.
24. Sherman H. C. and Storms L. B., J. Am. Chem. Soc., 47, 1653, 1925.
25. Wolbach S. B. and Howe P. R., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 22, 402, 1925.
26. Goldblatt H. and Benischek M., J. Exp. Med., 46, 699, 1927.
27. Tyson M. D. and Smith A. H., Am. J. Path., 5, 57, 1929.
28. Mellanby E. and Green H. N., Brit. Med. J., No 3569, 984, 1929.
29. Mellanby E., Brit. Med. J., No 3614, 681, 1930.
30. Green H. N., Pindar D., Davis G. and Mellanby E., Brit. Med. J., No 3691, 595, 1931.
31. Cramer W., Lancet, I, 1153, 1930.
32. Ellison J. B., Brit. Med. J., No 3745, 708, 1932.
33. Crimm P. D. and Short D. M., Am. J. Physiol., 118, 477, 1937.
34. Moliguard H., Biedermanns Zentr., 10, 214, 1938.
35. Gilbert H. R., Howell C. E. and Hart G. H., J. Nutrition, 19, 91, 1940.
36. Phillips P. H. and Bohstedt G., J. Nutrition, 15, 309, 1938.
37. Gilbert H. R. and Hart G. E., J. Nutrition, 10, 409, 1935.
38. Gilbert H. R., Miller R. F. and Hughes E. H., J. Nutrition, 13, 543, 1937.
39. Beach J. R., Science, 58, 542, 1923; California. Agr. Exp. Sta. Bull., 378, 3, 1924.
40. Sherwood R. M. and Fraps G. S., Texas Agr. Exp. Station Bull., 528, Sept. 1936.
41. Williams J. K., Lampman C. E. and Bolin D. W., Poultry Sci., 18, 268, 1939.
42. Tilden E. B. and Miller E. G., J. Nutrition, 121, 1930.
43. McCollum E. V. The newer knowledge of nutrition. New York, The Macmillan Co., 1918.
44. Mori M., Jahrb. Kinderheilk., 59, 175, 1904.
45. Bloch C. E., J. Am. Med. Ass., 68, 1516, 1917.
46. Blunt K. and Wang C. C., J. Home Econ., 13, 97, 1921.
47. Jeans P. C. and Zentmire Z., J. Am. Med. Ass., 106, 996, 1936.
48. Jeans P. C., Bauchard E. and Zentmire Z., J. Am. Med. Ass., 108, 451, 1937.
49. Jeghers H., New Engl. J. Med., 216, 51, 1937.
50. Jeghers H., Ann. Internal. Med., 10, 1304, 1937.
51. Frandsen H., Acta ophth. (suppl.), 4, 1, 1935.
52. Dye M. and Crist J. W., J. Nutrition, 1, 335, 1929.
53. Dye M., Medlock O. C. and Crist J. W., J. Biol. Chem., 74, 95, 1927.
54. Kramer M. M., Boehm G. and Williams R. E., J. Home Econ., 21, 679, 1929.
55. McLaughlin L., J. Biol. Chem., 84, 249, 1929.
56. Storms L. B., Trans. Proc. New Zealand. Inst., 58, 264, 1927.
57. Willimott S. G. and Wokes F., Biochem. J., 21, 887, 1927.
58. Davis D. E. and Beach J. R., Californ. Agr. Expt. Sta. Bull., 384, 3, 1925.
59. Coward K. H., Biochem. J., 19, 500, 1925.
60. Coward K. H. and Drummond J. C., Biochem. J., 14, 665, 1920.
61. Coward K. H. and Eggleston P., Lancet, I, 97, 1928.
62. Crist J. W. and Dye M., J. Biol. Chem., 81, 525, 1929.
63. Davis D. E. and Beach J. R., Californ. Agr. Expt. Sta. Bull., 412, 3, 1926.
64. Hermano A. J., Philippine J. Sci., 41, 387, 1930.
65. House M. C., Nelson P. M. and Haber E. S., J. Biol. Chem., 81, 495, 1929.
66. Miller C. D., J. Home Econ., 16, 74, 1924.

67. M o
68. M o
69. S a
129, 1925.
70. S m
63, 1927.
71. Illin
72. M e
73. H a
74. H a
75. Illin
76. R u s
77. D u b
78. D r u
16, 518,
79. D r u
Sci., 13, 153,
80. L e i
81. D u b
458, 1924.
82. H a w
83. H o l
84. H o l
85. H o l
86. H o l
87. H o l
88. H o l
89. H o l
90. H o l
91. J o n e
Res., 6, 169,
92. N o r r
1929; J. Biol.
93. P o u l
94. S t a m
95. S t a m
96. Z i l v a
97. O r p e d a
Ass., 84, 819,
98. S c h e
99. A n d e
100. M a n v
101. M u r p
102. D u t c h
Biol. Chem., 75
103. M o r g a
104. N e b r a s k a
105. Q u i n r
106. W i s c o n s i
107. G i b b e
108. L a q u e
med. W o c h s c h r.
109. v. E u l
No 3, 6, 1929.
110. L u c e
111. S t e e n
112. S t e e n
113. S t e e n
Chem., 47, 303,

67. Morgan A. F., Am. J. Physiol., 64, 522, 1923.
68. Morgan A. F., Am. J. Physiol., 69, 634, 1924.
69. Salmon W. D. and Livingston C. W., J. Home Econ., 17, 129, 1925.
70. Smith A. H. and Sah P. P. T., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 25, 63, 1927.
71. Illinois Agr. Exp. Sta. Ann. Rept., p. 249, 1928.
72. Meyer C. R. and Hetler R. A., J. Agr. Research., 39, 769, 1929.
73. Hauge S. M. and Trost J. F., J. Biol. Chem., 80, 107, 1928.
74. Hauge S. M. and Trost J. F., J. Biol. Chem., 86, 167, 1930.
75. Illinois Agr. Sta. Ann. Rept., p. 303, 1928.
76. Russell W. C., J. Nutrition, 2, 265, 1930.
77. Dubin H. E. and Funk C., J. Metab. Res., 4, 461, 1923.
78. Drummond J. C., Zilva S. S. and Coward K. H., Biochem. J., 16, 518, 1922.
79. Drummond J. C., Zilva S. S. and Golding J., J. Agr. Sci., 13, 153, 1923.
80. Leigh-Clare J. L. and Soames K. M., Lancet, I, 150, 1928.
81. Dubin H. E. and Funk C., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 21, 458, 1924.
82. Hawk P. B., Science, 69, 200, 1929.
83. Holmes A. D., J. Metab. Res., 2, 113, 1922.
84. Holmes A. D., J. Metab. Res., 2, 361, 1922.
85. Holmes A. D., J. Metab. Res., 3, 393, 1923.
86. Holmes A. D., Ind. Eng. Chem., 16, 379, 1924.
87. Holmes A. D., Ind. Eng. Chem., 16, 1181, 1924.
88. Holmes A. D., J. Metab. Res., 5, 259, 1924.
89. Holmes A. D., Boston Med. Surg. J., 194, 714, 1926.
90. Holmes A. D. and Pigott M. G., Ind. Eng. Chem., 17, 310, 1925.
91. Jones J. H., Steenbock H., and Nelson M. T., J. Metab. Res., 6, 169, 1924.
92. Norris E. R. and Danielson L. S., Ind. Eng. Chem., 21, 1078, 1929; J. Biol. Chem., 83, 469, 1929.
93. Poulsson E., Biochem. J., 18, 919, 1924.
94. Stammers A. D., Biochem. J., 16, 659, 1922.
95. Stammers A. D., Biochem. J., 18, 12, 1924.
96. Zilva S. S. and Drummond J. C., Lancet, II, 753, 1921.
97. От редакции журнала — The vitamin content of milk fat. J. Am. Med. Ass., 84, 819, 1925.
98. Scheunert A., Milchwirtschaft. Forsch., 3, 117, 1926.
99. Andersen A. and Nightingale E., J. Soc. Chem. Ind., 48, 139, 1929.
100. Manville I. A., Am. J. Hyg., 6, 238, 1926.
101. Murphy J. C. and Jones D. B., J. Agr. Research., 29, 253, 1924.
102. Dutcher R. A., Honeywell H. E. and Dahle C. D., J. Biol. Chem., 75, 85, 1927.
103. Morgan A. F., Am. J. Physiol., 64, 538, 1923.
104. Nebraska Agr. Expt. Sta. Rept., p. 12, 1925.
105. Quinn E. J. and Brabec L. B., J. Home Econ., 22, 123, 1927.
106. Wisconsin Agr. Exp. Sta. Bull., 352, 14, 1923.
107. Gibbons R. and Barney C. B., J. Home Econ., 22, 491, 1930.
108. Laqueur E., Wolff L. K. und Dingemans E., Deutsch med. Wochschr. 54, 1495, 1928.
109. v. Euler B. and v. Euler H., Arkiv Kemi Mineral. Geol., 10 B, No 3, 6, 1929.
110. Luce E. M. and Maclean I. S., Biochem. J., 19, 47, 1925.
111. Steenbock H., Science, 50, 352, 1919.
112. Steenbock H. and Boutwell P. W., J. Biol. Chem., 41, 81, 1920.
113. Steenbock H., Sell M. T. and Boutwell P. W., J. Biol. Chem., 47, 303, 1921.

114. Steenbock H. and Boutwell P. W., J. Biol. Chem., 42, 131, 1920.
115. Palmer L. S. and Kempster H. L., J. Biol. Chem., 39, 299, 1919.
116. Palmer L. S. and Kempster H. L., J. Biol. Chem., 39, 313, 1919.
117. Palmer L. S. and Kempster H. L., J. Biol. Chem., 39, 331, 1919.
118. Palmer L. S., Kennedy C. and Kempster H. L., J. Biol. Chem., 46, 559, 1921.
119. Drummond J. C. and Coward K. H., Biochem. J., 14, 668, 1920.
120. Stephenson M., Biochem. J., 14, 715, 1920.
121. Drummond J. C., Biochem. J., 13, 81, 1919.
122. Quinn E. J., Burtis M. P. and Milner E. W., J. Biol. Chem., 72, 557, 1927.
123. Quinn E. J. and Cook D. H., Am. J. Trop. Med., 8, 503, 1928.
124. v. Euler B., v. Euler H. und Hellström H., Biochem. Z., 203, 370, 1928.
125. v. Euler B., v. Euler H. und Karrer P., Helv. Chim. Acta, 12, 278, 1929.
126. Collison D. L., Hume E. M., Smedley-MacLean I. and Smith H. H., Biochem. J., 23, 634, 1929.
127. Moore T., Lancet, I, 499, 1929.
128. Moore T., Lancet, II, 380, 1929.
129. Moore T., Biochem. J., 23, 803, 1929.
130. Moore T., Biochem. J., 23, 1267, 1929.
131. Moore T., Biochem. J., 23, 1270, 1929.
132. Moore T., Biochem. J., 23, 1270—1272, 1929.
133. Moore T., Biochem. J., 24, 692, 1930.
134. Dulière W., Morton R. A. and Drummond J. C., J. Soc. Chem. Ind., 48, 316, 1929.
135. Capper N. S., Biochem. J., 24, 453, 1930.
136. Carr F. H., and Price E. A., Biochem. J., 20, 497, 1926.
137. Moore T., Biochem. J., 26, I, 1932.
138. Wolff L. K., Overhoff J. und Eckelen M., Deutsch. med. Wochschr., 56, 1428, 1930.
139. Olcott H. S. and McCann D. C., J. Biol. Chem., 94, 185, 1931.
140. Rea J. L. and Drummond J. C., Z. Vitaminforsch., 1, 177, 1932.
141. Willstätter R. und Mieg W., Lieb. Ann., 355, 1, 1907.
142. Karrer P. und Hefenstein A., Helv. Chim. Acta, 12, 1142, 1929.
143. Karrer P. und Morf R., Helv. Chim. Acta, 13, 1084, 1930; 14, 614; 1033, 1931.
144. Zechmeister L., Cholnoky L. und Vralely V., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 61, 566, 1928; 66, 123, 1933.
145. Kuhn R. und Winterstein A., Helv. Chim. Acta, 11, 427, 1928.
146. Kuhn R., Winterstein A. und Karlovitz L., Helv. Chim. Acta, 12, 66, 1929.
147. Karrer P., Z. Angew. Chem., 42, 923, 1929.
148. v. Euler H., Karrer P. und Rydbom M., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 62, 2447, 1929.
149. Kuhn R. und Lederer E., Naturwissensch. 19, 306, 1931.
150. Kuhn R. und Lederer E., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 64, 1349, 1931.
151. Karrer P., Hefenstein A., Wehrli H., Pieper B. und Morf R., Helv. Chim. Acta, 14, 614, 1931.
152. Karrer P. und Walker O., Helv. Chim. Acta, 16, 641, 1933.
153. Kuhn R. und Brockmann H., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 66, 407, 1933.
154. Karrer P., Morf R. und Walker O., Helv. Chim. Acta, 16, 975, 1933.
155. Kuhn R. und Brockmann H., Naturwissensch., 21, 44, 1933.
156. Karrer P., Morf R. und Schöpp K., Helv. Chim. Acta, 14, 1036; 1431, 1931.

157. Ka
158. Hei
E. T., Rea J.
159. Car
160. Bax
1112, 193
29, 161. Hol
162. Bax
163. Kar
164. Fus
165. Kuh
853, 1937.
70, 166. Kuh
1746, 1933.
167. Kuh
67, 593, 1934.
168. Karr
169. Zech
170. Lede
171. Lede
172. Tishe
173. Sche
1939.
174. Heilb
175. Baum
E. B., J. Biol. C
176. Ingra
177. Choda
178. Wenzl
179. Lwoff
180. Ahmac
181. Morto
vitamins, hormone
182. Schop
183. Schop
184. Froma
185. Virtan
Biochem. Z., 267,
186. Beck
187. Dugga
188. Guilli
Traité de cytologie
189. Joyet-L
1936.
190. Joyet-L
191. Karrer
192. Walker
and vitamins, 1943
193. Willist
194. Baker
195. Ahmad
196. van Ve
40, 779, 1938.
197. Sandl
198. Ahmad
199. Brockm
200. Oroshe
201. Moore

157. Karrer P. und Morf R., *Helv. Chim. Acta*, 16, 625, 1933.
158. Heilbron I. M., Neslop R. N., Morton R. A., Webster E. T., Rea J. L. and Drummond J. C., *Biochem. J.*, 26, 1178, 1932.
159. Carr F. H. and Jewell W. J., *Nature*, 131, 92, 1933.
160. Baxter J. G., Gray E. L. and Tinker O. A., *Ind. Eng. Chem.*, 29, 1112, 1937.
161. Holmes H. N. and Corbet R. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 2042, 1937.
162. Baxter J. G., and Robeson C. D., *Science*, 92, 202, 1940.
163. Karrer P., Morf R. und Schöpp K., *Helv. Chim. Acta*, 16, 557, 1933.
164. Fuson R. C. and Christ R. E., *Science*, 84, 294, 1936.
165. Kuhn R. und Morris C. J. O. R., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 70, 853, 1937.
166. Kuhn R. und Grundmann C., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 66, 1746, 1933.
167. Kuhn R. und Grundmann C., *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 67, 593, 1934.
168. Karrer P. und Schlientz W., *Helv. Chim. Acta*, 17, 55, 1934.
169. Zechmeister L. and Cholnok y L., *Lieb. Ann.* 509, 269, 1934.
170. Lederer E., *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 201, 300, 1935.
171. Lederer E. and Moore T., *Nature*, 137, 996, 1936.
172. Tisher J., *Z. Physiol. Chem.*, 251, 109, 1938.
173. Scheunert A. und Wagner K. H., *Z. Physiol. Chem.*, 260, 272, 1939.
174. Heilbron I. M. and Lythgoe B., *J. Chem. Soc.*, 1376, 1936.
175. Baumann C. A., Steenbock H., Ingraham M. A. and Fred E. B., *J. Biol. Chem.*, 103, 339, 1933.
176. Ingraham M. A. and Steenbock H., *Biochem. J.*, 29, 2553, 1935.
177. Chodat F. *Atch. Sc. Phys. et Nat.*, Genève, 20, 96, 1938.
178. Wenziger F., *Bull. Soc. Bot. Genève*, 30, 129, 1940.
179. Lwoff M. et Lwoff A., *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 105, 454, 1930.
180. Ahmad B., *Biochem. J.*, 24, 860, 1930.
181. Morton R. A., *The application of absorption spectra of the study of vitamins, hormones and coenzymes*. A. Hilger, London, 1942.
182. Schopfer W. H., *Bull. Soc. Bot. Genève*, 20, 149, 1928.
183. Schopfer W. H. et Jung A., *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 120, 1093, 1935.
184. Fromageot C. et Tchang J. L., *Arch. Microbiol.*, 9, 424, 1938.
185. Virtanen A., von Hausen S. und Saastamoinen S., *Biochem. Z.*, 267, 179, 1933.
186. Beck W. A. and Redman R., *Plant Physiol.*, 15, 81, 1940.
187. Duggar R. J., *Washington Univer. Stud.*, 1, 22, 1913.
188. Guilliermond A., Mangelot G. et Planhefol L., *Traité de cytologie végétale*. Paris. Le François, 1195, pp. 1933.
189. Joyet-Lavergne, Ph., *Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris)*, 18, 104, 1936.
190. Joyet-Lavergne Ph., *Protoplasma*, 28, 131, 1937.
191. Karrer P. und Walker P., *Helv. Chim. Acta*, 17, 43, 1934.
192. Walker O., *Dissert.*, Zürich, 1935. *Utr. no* Schopfer W. H., *Plants and vitamins*, 1943.
193. Willstaedt K., *Enzymologia*, 3, 228, 1937.
194. Baker J. E., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 33, 124, 1935.
195. Ahmad B., *Biochem. J.*, 25, 1195, 1931.
196. van Veen A. G. and Lanzing J. C., *Proc. Acad. Sci. Amsterdam*, 40, 779, 1938.
197. Sandler A. S., *Arch. Pediatr.*, 52, 390, 1935.
198. Ahmad B. and Malik K., *Indian J. Med. Research.*, 20, 1033, 1933 *Utr. no* 206.
199. Brockmann H. and Tecklenburg M. L., *Z. Physiol. Chem.*, 221, 117, 1933.
200. Oroshnik W., *Am. J. Chem. Soc.*, 67, 1627, 1945.
201. Moore T., *Biochem. J.*, 25, 2131, 1931.

202. Capper N. S., McKibbin I. M. W. and Pentice J. H., Biochem. J., 25, 265, 1931.
203. Almquist H. J., McKinney G. and Mecchi E., J. Biol. Chem., 150, 99, 1943.
204. Morton R. A. and Creed R. H., Biochem. J., 33, 318, 1939.
205. Combes A. I., Ott G. L. and Wisnicky W., North. Am. Vet., 21, 601, 1940.
206. Rosenberg H. R., Chemistry and physiology of the vitamins. Interscience Publishers, Inc., New York, 1945.
207. Schopfer W. H., Plants and vitamins. Chronica Botanica Company, U. S. A., 1943.
208. Wald G. and Zussman H., Nature, 14, 197, 1937.
209. Morton R. A., Chem. and Industry, 59, 301, 1940.
210. Ahmad B. and Drummond J. C., Biochem. J., 24, 27, 1930.
211. Basu N. K., Z. Vitaminforsch., 3, 254, 1934.
212. v. Euler H. und v. Euler B., Sv. Kem. Tidskr., 43, 174, 1931.
213. Walker O., Диссертация, 1935. Цит. по Schopfer W. H., (207).
214. Букин В. С., Витамины. Пищепромиздат, 1940.
215. Самойлов А. Ф., Материалы по изучению витаминов флоры Туркмении. Диссертация. Ашхабад, 1942.
216. McCollum E. V., Orent-Keiles E. and Day H. C., The newer knowledge of nutrition. Fifth edition. New York, 1943.
217. Лавров Б. А. и Ярусова Н. С., Гигиена и санитария, N 10—11, 14, 1944.
218. Kuhn R. und Bielig H. I., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 73, 1080, 1940.
219. Petersen E. E. and Schönheyder F., Acta Physiol. Scandinavica, 9, 50, 1945.
220. Davies A. W. and Moore T., Biochem. J. 29, 147, 1935.
221. Davies A. W. and Moore T., Biochem. J., 28, 288, 1934.
222. Moore T. and Payne J. E., Biochem. J., 36, 34, 1942.
223. Rosenheim O. und Webster T. A., Lancet. II, 806, 1926.
224. Steenbock H. and Baumann C. A., J. Biol. Chem., 101, 547, 1933.
225. v. Euler H. und Klusmann E., Biochem. J., 219, 215, 1933.
226. Little R. W., Thomas A. W. and Sherman H. C., J. Biol. Chem., 148, 441, 1943.
227. Ikedaki I., Z. Vitaminforsch., 7, 113, 1938.
228. Wendt H. und Koenig D., Klin. Wochschr., 16, 1253, 1937.
229. Goerner A. and Goerner M., J. Nutrition, 18, 441, 1939.
230. Goerner A. and Goerner M., Am. J. Cancer., 37, 518, 1939.
231. Baumann C. A., Foster E. G. and Lavik P. S., J. Nutrition, 21, 431, 1941.
232. Baumann C. A., Foster E. G. and Moore P. R., J. Biol. Chem., 142, 597, 1942.
233. Clausen S. W., Baum W. S., McCoord A. B., Rydeen J. O. and Breese B. B., Science, 91, 318, 1940.
234. Clausen S. W., Breese B. B., Baum W. S., McCoord A. B. and Rydeen J. O., Science, 93, 21, 1941.
235. Clayton C. C. and Baumann C. A., J. Nutrition, 27, 155, 1944.
236. Kuhn R. und Lederer E., Z. Physiol. Chem., 200, 246, 1931.
237. Kuhn R. und Brockmann H., Z. Physiol. Chem., 206, 64, 1932.
238. Netter R., Bull. Soc. Chim. Biol., 14, 1555, 1932.
239. Zechmeister L. und Tuszon P., Z. Phys. Chem., 231, 259, 1935.
240. Guilbert H. und Hart G., J. Nutrition, 10, 409, 1935.
241. Sjollem B. and Donarth W. F., Biochem. J., 34, 736, 1940.
242. Menken J. G., Acta Brevia Neerland Physiol., Pharmacol., Microbiol., 4, 78, 1934. no Chem. Abstr., 29, 3374, 1935; Schneider E. und Widmann E. Klin. Wochschr., 14, 670, 1935.

243. Wald G.
244. Green G.
1928. 245. Green G.
246. Shurle
247. Turne
248. Turne
249. Turne
46, 328,
Diseases, Holm
250. Friden
251. Jeans
252. Edm
253. Edm
visual dysadaption
254. Park I
255. Park I
256. Jegher
257. Frider
1079, 1936—37.
258. Wald G.
259. Hecht
84, 331, 1936.
260. Hecht S
261. Hecht S
262. Haig C.,
263. Hecht S
264. Hecht S
265. Wald G.
266. Wald G.,
267. Wald G.,
268. Lythgoe
269. Morton
Morton R. A., Na
270. Detwiler
1943.
271. Hughes
Agr. Exp. Sta. Bull.,
272. Hughes
tion, 2, 183, 1929.
273. Mellanby
274. Mellanby
275. Mellanby
276. Zimmerm
1936.
277. Guilbert
13, 1, 1937.
278. Hart G. H
1937.
279. Evans H.
280. Mason K.,
281. Aberle S.,
282. Mason K.
283. Simpson
32, 125, 1936.
284. Evans H.
285. Кудряш
286. Кудряш
Гинекология и акушер
287. Mason K.

243. Wald G. and du Buy H. G., Science, 84, 247, 1936.
244. Green H. N. and Mellanby E., Brit. Med. J., No 3537, 691, 1928.
245. Green H. N. and Mellanby E., Brit. J. Exp. Path., 11, 81, 1930.
246. Shurley B. R. and Turner R. G., J. Am. Med. Ass., 94, 539, 1930.
247. Turner R. G., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 26, 233, 1928.
248. Turner R. G., J. Infect. Diseases, 45, 208, 1929.
249. Turner R. G., Anderson D. E. and Loew E. R., J. Infect. Diseases, 46, 328, 1930.
250. Holm W., Am. J. Physiol., 73, 79, 1925.
251. Fridericia L. S. and Holm E., Am. J. Physiol., 73, 63, 1925.
252. Jeans P. C. and Zentmire Z., J. Am. Med. Ass., 108, 451, 1937.
253. Edmund C. and Clemmesen, On deficiency of vitamin A and visual dysadaptation, I and II. Oxford Univ. Press., London, 1936—1937.
254. Park I. O., J. Oklahoma State Med. Ass., 28, 359, 1935.
255. Park I. O., Am. J. Digest. Dis. and Nutr., 3, 193, 1936.
256. Jeghers H., Ann. Intern. Med., 10, 1304, 1937.
257. Friderichsen C. and Edmund C., Nutr. abstr. und Rev., 6, 1079, 1936—37.
258. Wald G., J. Gen. Physiol., 18, 905; 19, 351, 1935.
259. Hecht S., Chase A. M., Schlaer S. and Haig C., Science, 84, 331, 1936.
260. Hecht S., Physiol. Rev., 17, 239, 1937.
261. Hecht S., Chase A. M. and Schlaer S., Science, 85, 567, 1937.
262. Haig C., Hecht S. and Patek A. J., Science, 86, 534, 1937.
263. Hecht S., and Mandelbaum J., Science, 88, 219, 1938.
264. Hecht S. and Mandelbaum J., Am. J. Physiol., 130, 651, 1940.
265. Wald G. and Clark A. B., Am. J. Physiol., 116, 157, 1936.
266. Wald G., J. Gen. Physiol., 20, 45, 1936.
267. Wald G., Nature, 139, 587, 1937.
268. Lythgoe R. I., J. Physiol., 89, 331, 1937.
269. Morton R. A. and Goodwin T. W., Nature, 153, 405, 1944; Morton R. A., Nature, 153, 69, 1944.
270. Detwiler S. R., Vertebrate photoreceptors. New York, Macmillan Co., 1943.
271. Hughes J. S., Aubel C. E. and Lienhardt H. F., Kansas Agr. Exp. Sta. Bull., 23, p. 48, 1928.
272. Hughes J. S., Lienhardt H. F. and Aubel C. E., J. Nutrition, 2, 183, 1929.
273. Mellanby E., J. Physiol., 61, XXIV, 1926.
274. Mellanby E., J. Am. Med. Ass., 96, 325, 1931.
275. Mellanby E., Brain, 54, 247, 1931.
276. Zimmerman H. M. and Cowgill G. R., J. Nutrition, 11, 411, 1936.
277. Guilbert H. R., Miller R. F., Hughes E. H., J. Nutrition, 13, 1, 1937.
278. Hart G. H. and Guilbert H. R., J. Am. Vet. Med. Ass., 91, 193, 1937.
279. Evans H. M., J. Biol. Chem., 77, 651, 1928.
280. Mason K., Am. J., Anat., 57, 303, 1935.
281. Aberle S. B. D., J. Nutrition, 6, 1, 1933.
282. Mason K. E. and Ellison E. J., J. Nutrition, 9, 735, 1935.
283. Simpson J. W. and Mason K. E., Am. J. Obstet. and Gynec., 32, 125, 1936.
284. Evans H. M. and Bishop K. S., J. Am. Med. Ass., 81, 889, 1923.
285. Кудряшов Б. А., Бюлл. Моск. О-ва исп. природы, отд. биол., XLIV, 1—2, 1935; Arch. Exp. Path. und Pharmac., 178, 295, 1935.
286. Кудряшов Б. А., Морунова В. П. и Краевская И. С. Гинекология и акушерство, № 2, 1937.
287. Mason K. E., Am. J. Anat., 52, 153, 1933.

288. Кудряшов Б. А., Бюлл. эксп. биол. и мед., т. 1, вып. 6, 1936.
289. Bouin P., Труды по динамике развития организма, (Москва) 10, 17, 1935.
290. Moore C. R. and Mark, E., J. Exp. Med., 64, 1, 1936.
291. Gardner and Gardner, Am. J. Diseases Child., 47, 1261, 1934. Цит. по 216.
292. Cameron H. C., West. Virginia Univ. Bull., 34 A, Ser. No 15, 25, 1934.
293. Holmes A. D., Pigott M. G. and oth., Indus. Med., 5, 359, 1936.
294. Boynton and Bradford, J. Nutrition, 4, 423, 1931. Цит. по 216.
295. Finkelstein J., Proc. Sps. Exp. Biol. and Med., 29, 969, 1932.
296. Cramer W., Drew A. H. and Mottram J. C., Proc. Roy. Soc. B, 93, 449, 1922; Brit. J. Exp. Path., 4, 37, 1923.
297. Cramer W. and Drew A. H., Brit. J. Exp. Path., 4, 271, 1923.
298. Folconer E. H. and Peachey G., Am. J. Physiol., 76, 145, 1926.
299. Glanzmann A. E., Jahrb. Kinderheilk., 133, 129, 1931.
300. Vedder E. B. and Rosenberg C., J. Nutrition, 16, 57, 1938.
301. Ikedaki I., Z. Vitaminforsch., 7, 113, 1938.
302. Ледерер Е. и Розанова В., Биохимия, 2, 203, 1937.
303. Lederer E., Rosonova V., Gillam A. E. and Heilbron I. M., Nature, 140, 233, 1937.
304. Edisbury J. R., Morton R. A. and Simpkins G. W., Nature, 140, 234, 1937.
305. Gillam A. E., Heilbron I. M., Jones W. E. and Lederer E., Biochem. J., 32, 405, 1938.
306. Lederer E. and Rathman F. H., Biochem. J., 32, 1252, 1938.
307. Karrer P., Geiger A. und Bretscher E., Helv. Chim. Acta, 24, 161 E, 1941.
308. Jensen J. L., Shantz E. M., Embree N. D., Cawley J. O. and Harris P., J. Biol. Chem., 149, 473, 1943.
309. Karrer P. und Solmssen U., Helv. Chim. Acta, 20, 682, 1938.
310. v. Euler H., Karrer P. und Solmssen U., Helv. Chim. Acta, 21, 211, 1938.
311. Karrer P., Koenig H., Solmssen U., Helv. Chim. Acta, 21, 445, 1938.
312. Karrer P., Ruegger A. und Geiger A., Helv. Chim. Acta, 21, 1171, 1938.
313. Gray E. L. and Cawley J. D., J. Biol. Chem., 134, 397, 1940.
314. Morton R. A. and Creed R. H., Biochem. J., 33, 318, 1939.
315. Wald G., Nature, 139, 1017, 1937.
316. Lythgoe R. J. and Tansley K., Proc. Roy. Soc. B. 120, 95, 1936.
317. Embree N. D. and Shantz E. M., J. Am. Chem. Soc., 65, 906, 1943.
318. Pritchard H. and Jensen H. B., Nature, 143, 474, 1939.
319. Bicknell F. and Prescott F., The vitamins in medicine. London, Medical Books L. T. D., 1946.
320. Embree N. D. and Shantz E. M., J. Am. Chem. Soc., 65, 910, 1943.
321. Kuhn R., Brockmann H., Scheunert A. und Schieblich M., Z. Physiol. Chem., 221, 129, 1933.
322. Underhill W. F. and Coward K. H., Biochem. J., 33, 589, 1939.
323. v. Euler H., Karrer P. und Zubrys A., Helv. Chim. Acta, 17, 24, 1934.
324. Holmes R. N. and Corbet R. E., J. Am. Chem. Soc., 59, 2042, 1937.
325. Baxter J. G. and Robeson C. D., Science, 92, 202, 1940.
326. Kuhn R. und Brockmann H., Lieb. Ann., 516, 15, 1935.
327. v. Euler H., Günter G., Malmberg M. und Karrer P., Helv. Chim. Acta, 21, 1619, 1938.

328. Ed
329. Bo
330. Wo
331. Wo
1928.
332. Ne
333. Ne
59, 335, 1922.
334. Jon
9, 119, 1926.
335. Сол
336. Сол
Сельхозгиз 194
337. Sch
338. Hau
Sci., 6, 135, 19
339. Mc CI
340. Irvi
341. Swon
342. Ungl
343. Leas
C. A., J. Lab. C
344. Brlo
345. Moor
346. Davi
347. Hick
Chem., 152, 303.
348. Hove

328. Eddy W. and Dallidorf G., The avitaminoses. Baltimore, 1944.
 329. Bowers R. E. and McCay C. M., Science, 92, 291, 1940.
 330. Wolfe J. M. and Salter H. P., J. Nutrition, 4, No 2, 1931.
 331. Wolbach S. B. and Howe P. R., Arch. Path. Lab. Med., 5, 239, 1928.
 332. Nelson V. E. and Lamb A. R., Am. J. Physiol., 51, 530, 1920.
 333. Nelson V. E., Lamb A. R. and Heller V. G., Am. J. Physiol., 59, 335, 1922.
 334. Jones J. R., Eckles C. H. and Palmer L. S., J. Dairy Sci., 9, 119, 1926.
 335. Солдатенков П. Ф., Пробл. животноводства 8, 80, 1935.
 336. Солун А. С., Витаминное питание сельскохозяйственных животных, Сельхозгиз 1944.
 337. Schultz O., Z. Tierzucht. Züchtungsbiol. Tierernähr., 15, 123, 1929.
 338. Hauge S. M., Carrick C. W. and Prange R. W., Poultry Sci., 6, 135, 1927.
 339. McClendon G. C., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 22, 184, 1924.
 340. Irving J. T. and Richards M. B., Nature, 144, 908, 1939.
 341. Swomalainen P., Scand. Arch. Physiol., 83, 104, 1939.
 342. Ungley C. C., Proc. Nutr. Soc. (England), 1, 51, 1944.
 343. Lease J. G., Lease E. F., Steenbock H. and Baumann C. A., J. Lab. Clin. Med., 27, 502, 1942.
 344. Brlow O. W. and Kocher H., Am. J. Physiol., 137, 213, 1942.
 345. Moore T., Biochem. J., 34, 1321, 1940.
 346. Davies A. W. and Moore T., Nature, 147, 794, 1941.
 347. Hickman K. C. D., Keley M. W. and Harris P. L., J. Biol. Chem., 152, 303, 1944; 152, 313, 1944; 152, 321, 1944.
 348. Hove E. L. and Hove Z., J. Biol. Chem., 156, 611, 1944.

ГЛАВА XVII

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Группа витаминов D

(Синонимы: витамин D, витамин D₂, кальциферол, антирахитический витамин)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИНОВ D

Одной из давно известных и самых распространенных болезней раннего детского возраста является рахит. По статистическим данным (1, 2) в крупных городах и промышленных центрах Европы и Северной Америки рахитом было поражено от 40 до 90% детей в возрасте от нескольких месяцев до 3—5 лет.

Рахит является хроническим заболеванием, основным признаком которого следует считать нарушение нормального отложения солей кальция в растущих костях. Первое подробное описание симптомов рахита было дано Глиссоном в 1650 г. в «Трактате о рахите, или детской болезни». В двадцатом же столетии данные о симптомах рахита подробно описаны Шморлем (3), Марфаном (4, 5), Хесом (1), Лепским (2) и другими авторами.

В заболевании рахитом принято распознавать три стадии: прерахитическое состояние, стадию стойких костных изменений, или цветущий рахит, и стадию выздоровления.

Первая стадия заболевания характеризуется повышенной раздражительностью, пугливостью, беспокойством и сильной потливостью ребенка. К концу этой стадии, длящейся несколько недель, появляются первые костные изменения.

В течение второй стадии, стадии цветущего рахита, поражается скелет ребенка, причем наиболее остро патологический процесс бывает выражен в зонах роста длинных костей конечностей, в ребрах и костях свода черепа.

По Марфану (4), ранний рахит, поражающий ребенка в возрасте до 4 месяцев, обычно в первую очередь захватывает кости черепа и постепенно, по мере развития заболевания, переходит последовательно на ребра и кости верхних и нижних конечностей.

Черепные кости могут подвергаться чрезвычайно резким изменениям, которые характеризуются размягчением костной ткани

(craniotabes). В особо острых случаях это размягчение достигает степени так называемого «пергаментного черепа». Оно обычно появляется на латеральных участках затылочной кости и в дорзальных частях теменных и височных костей и бывает менее выражено в лобной кости.

Начиная с 8—9-месячного возраста, в пораженных рахитом костях черепа обычно наблюдается спонтанное восстановление процесса окостенения, который приводит к образованию губковидной ткани, характерной для данного вида заболевания.

Губковидная ткань отлагается как в области размягченных участков, так и под периостом центральных точек окостенения, образуя выпуклости, резко выделяющиеся на лобных и теменных буграх черепа.

Чрезмерное развитие лобных бугров придает лбу ребенка особую форму, известную под названием «олимпийского лба». Мягкость и податливость костей при цветущем рахите часто ведет к механической деформации черепа, в связи с чем брахицефалия имеет место в большом числе случаев.

В более позднем возрасте рахит ведет к деформации нижней и верхней челюстей, с образованием так называемого высокого «стрельчатого нёба».

Задержка в прорезывании зубов также является одним из характерных признаков рахита. Обычно средние нижние резцы, появляющиеся первыми на 7-м месяце жизни, прорезаются только в возрасте 10—12 месяцев или даже позднее.

В связи с рахитической деформацией челюстей, прорезывающиеся на 6—7-м году жизни постоянные зубы неправильно располагаются, налегая друг на друга, и нередко имеют искаженную форму и дефекты в отложении эмалевого вещества.

Грудная клетка, подобно черепу, также является местом локализации наиболее резких изменений в костном веществе. Ребра почти всегда поражаются в зоне контакта кости с хрящем, в связи с чем в этих участках образуются заметно выделяющиеся утолщения, носящие название «рахитических четок». Грудная клетка приобретает ненормальную форму: становится сдавленной сверху и воронкообразно расширенной внизу.

Длинные кости верхних и нижних конечностей подвергаются сильным изменениям, локализирующимся преимущественно в области границы между эпифизом и диафизом. Наиболее частым явлением следует считать утолщение нижнего конца локтевой и особенно лучевой костей, захватывающее эпифиз и граничащие с ним зоны кости.

Более серьезными по своим последствиям следует считать случаи поражения тазобедренного сустава, когда в связи с деформацией размягченной кости головка и шейка бедра становятся под прямым углом к диафизу. Эти стойко сохраняющиеся изменения оказывают отрицательное влияние на функцию нижних конечностей. В большой и малой берцовых костях при рахите обычным является опухание эпифизов («надмышечковые утолщения») и нередко очень сильное искривление диафизов (X- или O-образные ноги).

В. Захаров

Размягчение и деформация костей является основным, но не единственным проявлением рахита. Для рахита характерна также гипотония мышц. Мышцы становятся вялыми, мягкими, с пониженным тонусом (4, 25, 26). В связи с расслаблением брюшного пресса и гладкой мускулатуры пищеварительного тракта (4, 27) у пораженных рахитом детей живот чрезмерно увеличен, он мягкий, дряблый, одутловатый и неестественно растянут с боков. Рахит чрезвычайно часто сопровождается анемией, у больных наблюдается побледнение кожи и слизистых оболочек.

В раннем детском возрасте у детей-рахитиков (4), иногда и у больных рахитом молодых животных (8, 9, 28) наблюдается тетания, в резко выраженных случаях ведущая к судорогам конечностей и ларингоспазму.

Рахит поражает не только детей человека, но и молодых млекопитающих животных и птиц. Куры, свиньи, овцы, козы и реже коровы и лошади в молодом возрасте подвержены заболеванию рахитом (6, 7, 19, 29—46). Рахит часто поражает щенков и молодых диких хищников, воспитываемых в неволе (7, 11, 12, 47—50). Заболевание животных рахитом, как было показано Парком (10), тождественно по своему симптомокомплексу рахиту человека.

Попытки вызвать экспериментальный рахит у животных путем кормления искусственной диетой до 1919 г. или не давали желаемого результата, или причины, вызывавшие заболевание, оставались неясными, вследствие несовершенной техники эксперимента.

В 1919 г. Мелланби (11, 12), поместив щенков на искусственную диету, состоящую преимущественно из овсянки или пшеничного хлеба с добавлением цельного или сепарированного молока и хлористого натрия, вызвал у них цветущий рахит. Автор пришел к заключению, что заболевание это может быть предотвращено или излечено добавлением в диету жиров, причем способность разных жиров предотвращать рахит различна. Наиболее полноценными в этом отношении являются некоторые животные жиры (рыбий жир), в то время как растительные масла или совсем не обладают, или обладают чрезвычайно слабым антирахитическим действием. Установив таким образом, что причина заболевания рахитом заключается в неполноценности диеты, Мелланби обнаружил, что, за редким исключением, наиболее сильным антирахитическим действием обладают те жиры, которые содержат в себе витамин А (в частности рыбий жир). Автор пришел к выводу, что причиной рахита следует считать недостаток в диете антирахитического фактора, который или тождествен витамину А или распределен в пищевых источниках вместе с витамином А. Мелланби (11, 12) установил, что рыбий жир после пропускания через него кислорода при нагревании до 120° С в течение 4 часов сохраняет свое антирахитическое действие, в то время как Гопкинс (12) показал, что такая обработка полностью разрушает заключенный в жирах витамин А.

В 1921 г. Шерман и Паппенгеймеру (13, 14) удалось вызвать рахит у молодых крыс путем кормления животных искус-

ственной диеты
чрезвычайно
ственная диет
ничной муки,
и 0,1% лимон
на этой диете,
смеси основно
2,5% молочно
у подопытных
В одной из
как правило, за
жащей большо
логический про
ной ткани при

На диете, бе
вается атипичес
растущей кости
При одновремен
же атипическая
на фосфорнокисл
как введение в д
вела к развитию
пришли к выводу
животных от пр

Содержание н
колебалось в пре
не заболевших ра
чество фосфора в

В 1921 году М
показал, что недо
деляющим фактор
одно кальциевое г
этого заболевания
в солевом составе

процесс развития
Шиплей и М
что, каковы бы ни
диеты, добавление
нормальной струк

Теми же автор
содержит в себе ка
малом количестве и
развитие кости и о
отличается от расти
для нормального р
ксерофтальмией.

Это вещество, иг
нормального разви

ственной диетой, очищенной от жирорастворимых витаминов и чрезвычайно бедной или полностью лишенной фосфора. Эта искусственная диета состояла из 95% хорошо очищенной от отрубей пшеничной муки, 2,9% молочнокислого кальция, 2% хлористого натрия и 0,1% лимоннокислого железа. Обычно все животные, воспитанные на этой диете, заболевали рахитом, но при добавлении к этой пищевой смеси основного фосфорнокислого калия в количестве 0,4% (при 2,5% молочнокислого кальция) авторам не удавалось наблюдать у подопытных животных развития типичных симптомов рахита.

В одной из последующих работ (15) было установлено, что крысы, как правило, заболевают резко выраженным рахитом на диете, содержащей большой процент кальция, но мало фосфора, причем патологический процесс в костях тождествен изменениям, присущим костной ткани при рахите у человека.

На диете, бедной кальцием, но богатой фосфором, у крыс развивается атипическая форма рахита. При этом в субхондриальной зоне растущей кости чрезвычайно увеличивается объем остеоидной ткани. При одновременном недостатке фосфора и кальция наблюдается та же атипическая форма заболевания. Замена фосфорнокислого калия на фосфорнокислый натрий не влияла на результат опыта, в то время как введение в диету хлористого калия вместо фосфорнокислых солей вела к развитию типичной формы рахита. На этом основании авторы пришли к выводу, что не ионы калия, а ионы фосфора предохраняют животных от проявления типичной формы заболевания рахитом.

Содержание неорганического фосфора в крови рахитичных крыс колебалось в пределах от 2 до 5 мг-%, в то время как у животных, не заболевших рахитом, в связи со включением в диету P_2O_5 , количество фосфора в крови было равно 5,5—6 мг-%.

В 1921 году Макколлем с сотрудниками (17, 98, 99) также показал, что недостаток ионов фосфора действительно является определяющим фактором в развитии рахита у крыс, в то время как только одно кальциевое голодание было недостаточно для развития симптомов этого заболевания. Однако во всех экспериментах любая вариация в солевом составе диеты не могла полностью обеспечить нормальный процесс развития и кальцификации кости. С другой стороны, в 1921 г. Шиплей и Макколлем с сотрудниками (16) установили, что, каковы бы ни были дефекты в солевом составе экспериментальной диеты, добавление рыбьего жира приводило к восстановлению нормальной структуры кости, пораженной рахитом.

Теми же авторами (17, 18) было установлено, что рыбий жир содержит в себе какое-то вещество, присутствующее также в очень малом количестве и в сливочном масле, которое оказывает влияние на развитие кости и обеспечивает усвоение кальция. Это вещество явно отличается от растворимого в жирах витамина А, который необходим для нормального роста и для предохранения от заболевания глаз ксерофтальмией.

Это вещество, играющее чрезвычайно важную роль в обеспечении нормального развития костной ткани, по мнению авторов, могло

быть названо как «кальций отлагающее или мобилизующее фосфор». Было найдено, что сливочное масло содержит значительное количество витамина А, но бедно этим веществом, в то время как рыбий жир очень богат тем и другим факторами. Те же результаты в 1921 г. получил С т и н б о к с сотрудниками (19) в экспериментах на козах. Авторы нашли, что вещество, обеспечивающее отложение кальция, содержится не только в рыбьем жире, но и в некоторых растительных источниках (в зеленом овсе) и по многим признакам отличается от витамина А, В и С.

М а к к о л л е м с сотрудниками (20) в 1922 г. провел ряд экспериментов с целью решения вопроса о существовании жирорастворимого фактора против рахита, не тождественного витамину А. Для этой цели авторы исследовали сравнительную активность как против рахита, так и против авитаминоза-А трескового жира, жира из печени акулы, сливочного масла, кокосового и других растительных жиров.

Было установлено, что кокосовое масло, не содержащее витамина А, из всех других испытанных растительных жиров оказалось наиболее потентным в отношении предохранения животных от развития экспериментального рахита, но его действие было значительно слабее по сравнению со сливочным маслом, тем более с рыбьими жирами. Жир из печени трески, акулы и налима в очень малых дозах обеспечивал отложение кальция и нормальное окостенение диафизов костей рахитичных крыс. Сливочное масло давало тот же результат, но в более длительный срок времени и при условии, если вводилось в рацион в больших количествах: от 15 до 30%.

Рыбьи жиры были подвергнуты обработке, которая впервые была применена Гопкинсом в 1920 г. (21) к сливочному маслу с целью разрушения находящегося в нем витамина А. Этот метод сводился к пропусканию кислорода через нагретый при 120° С жир в течение нескольких часов. Авторы исследовали пробы жира, подвергнутые окислению в течение 4, 12 и 20 часов, и установили, что 12- и 20-часовое пропускание кислорода полностью лишает жиры способности излечивать ксерофтальмию у А-авитаминозных крыс, в то время как антирахитическая их активность сохранялась без изменения. Четырехчасовое пропускание кислорода не влияло на антирахитические свойства жира и не полностью разрушало находящийся в нем витамин А.

На основании результатов этих экспериментов М а к к о л л е м с сотрудниками пришел к выводу, что, кроме известных уже трех витаминов (А, В и С), существует четвертый, обладающий специфическим свойством «регулировать метаболизм костей». Этот витамин был назван витамином D.

С т и н б о к и Н е л ь с о н (22) в 1923 г. опубликовали результаты своих экспериментов. Они подтвердили данные М а к к о л л е м а и пришли к выводу, что антирахитический витамин не тождествен витамину А и находится в рыбьем жире независимо от последнего.

Благодаря работам Хесса с сотрудниками (51—59), Шермана, Паппенгеймера (13, 14, 60—68) и С т и н б о к а (22, 69—71)

к 1929 г. была разработана достаточно точная методика изучения экспериментального рахита у крыс. Это послужило основой к проведению многочисленных исследований (15—20: 47—50; 72—125), подтвердивших основные выводы перечисленных выше авторов, сводившиеся к тому, что типичный рахит возникает на почве нарушения фосфорнокальциевого обмена вследствие недостатка в диете фосфора (у крыс) и жирорастворимого витамина D.

Сезонность в появлении новых случаев заболевания рахитом и в обострении уже имеющихся являлась одним из твердо установленных фактов. На нескольких сотнях случаев аутопсий Ш м о р л ь (3) показал, что рахит проявляется наиболее заметно в зимнее время и что кривая числа случаев заболевания постепенно и значительно понижается, достигая очень низкой точки поздней весной и самого низкого уровня в летнее время. В этом факте также убедились многие клиницисты, имевшие дело с больными рахитом (127, 128, 144). Еще в 1913 г. Р а ц з и н с к и й (129) указывал на связь между недостатком солнечного света и заболеванием рахитом, экспериментально показав на щенках, что свет солнца оказывает благоприятное действие на ассимиляцию кальция. Эти экспериментальные данные впервые подтвердили выводы П а л ь м а (23), опубликованные еще в 1890 г., о значении недостатка солнечного света в этиологии рахита, сделанные автором на основании изучения географической зоны распространения рахита.

Х е с с (15) также предположил, что недостаток в зимнюю пору ультрафиолетовых лучей солнца может иметь отношение к этиологии рахита. Для проверки этой гипотезы им был использован свет ртутно-кварцевой лампы, но безуспешно. Однако Г у л ь д ш и н с к и й в 1919 и 1920 гг. (24—25) доказал, что при помощи ультрафиолетовых лучей ртутно-кварцевой лампы можно добиться полного излечения детей от рахита. При помощи лучей Рентгена он установил, что через 4 недели регулярного облучения больных начинается значительное отложение кальция в костях и полное излечение через 8 недель. Тридцать детей, больных рахитом, получивших от 22 до 26 сеансов облучения, в течение двух месяцев были полностью излечены (25). Эти данные были подтверждены в ряде последующих исследований Х е с с о м (139—141), Х е с с о м и У н г е р о м (130—132), Х е с с о м, У н г е р о м и П а п п е н г е й м е р о м (133—135) и Х е с с о м (15) в 1922 г. Дети, заболевшие в течение зимы рахитом, весной подвергались облучению естественными лучами солнца. Экспозиция от дня ко дню постепенно увеличивалась, начиная с 15 минут. Во всех этих случаях рахит был излечен в течение срока от одного до двух месяцев. Подобного же характера эксперимент был проведен на крысах. Животные кормились искусственным рационом Ш е р м а н а и П а п п е н г е й м е р а № 84, на котором рахит развивается в 100% случаев. Однако крысы, которые подвергались действию лучей солнца от 15 до 30 минут ежедневно, остались совершенно здоровыми. Тот же результат был получен при освещении детей и животных ультрафиолетовыми лучами ртутно-кварцевой и дуговой угольной лампы. Х е с с

с сотрудниками (134, 136) показал, что свет солнца, прошедший через оконное стекло, теряет способность предотвращать развитие рахита у крыс, находящихся на рахитогенной диете, и в связи с этим пришел к выводу, что антирахитическим действием обладает только ультрафиолетовая часть спектра, лучи которой не проходят через простое оконное стекло. Этот вывод вполне согласовался с фактом, что свет ртутно-кварцевой лампы, богатый ультрафиолетовыми лучами, обладал исключительно мощным профилактическим действием. Так, освещение в течение двух минут ежедневно, на расстоянии двух футов от горелки, полностью предохраняло животных от развития рахита на рахитогенной диете. Тот же результат был получен при освещении крыс лучами дуговой лампы в течение трех минут ежедневно на расстоянии трех футов от горелки. Д ж о б л и н г, П а п п е н г е й м е р и Х е с с (15) в 1922 г. на основании перечисленных выше данных пришли к выводу, что рыбий жир и свет солнца являются активными средствами против рахита, излечивающими заболевание животных даже на рахитогенной диете, бедной фосфорнокислыми солями. При этом отложение кальция в костях совершается нормально, несмотря на низкий уровень содержания фосфора в крови животных.

Х е с с о м было установлено (134, 136), что лучи спектра ртутно-кварцевой лампы с длиной волны короче 334 мμ не проходят через обычное стекло. Этот факт был подтвержден в ряде исследований (181, 307—312). В связи с указанным открытием стало ясно, что антирахитическим действием обладают какие-то лучи, длина волны которых менее 334 мμ. Путем эксперимента было определено (135, 136), что наибольшая длина волны активных лучей находится в области 300 мμ.

Х е с с и В е й н ш т о к (137) произвели тщательное изучение вопроса: какие лучи ультрафиолетовой части спектра обладают наибольшей антирахитической силой. Авторы ставили различные светофильтры между источником света и подопытными животными. В эксперимент брались крысы в возрасте 4 недель, с весом тела в среднем около 40 г. Животные кормились рахитогенной диетой, предложенной Ш е р м а н о м и П а п п е н г е й м е р о м (13, 14). Источником света служила ртутно-кварцевая лампа. С животных, пробывших на экспериментальной диете двадцать один день, делались рентгеновские снимки, а на 28-й день опыта крысы убивались для гистологического изучения состояния эпифизарной зоны костей. В результате эксперимента было установлено, что лучи с длиной волны, равной 324 мμ, даже при длительной экспозиции, не давали положительного эффекта, в то время как лучи с длиной волны, равной 302 мμ, при сравнительно короткой экспозиции давали резкий положительный эффект. В той же работе авторы пытались изучить поглощение коротких ультрафиолетовых лучей, излучаемых дуговой лампой, летней одеждой детей. Они установили, что тонкая белая хлопковая ткань пропускает значительно больше лучей, обладающих антирахитическим действием, чем шерстяная ткань или такая же хлопковая ткань, но окрашенная в темный цвет (137).

Х е с с (15)
с длиной волны
между 11 и 13
земли достиг
не менее 313 мμ
рахитом. Был
короче 290 мμ
чем лучи, лежа
короткие ультра
и темноокрашен
шенные ткани и
с установлением
в средних широ
предрасположен
и почему темно
для предохранен
Начиная с 19
работы (145—187)
исследований, что
кой длиной волны
ртутно-кварцевая
или излечивает от
и кальцификацию
животных и птиц
тельно доказано, ч
кожественное как
С т и н б о к о м
ежедневное десяти
светом эквивалентн
процентам рыбьего
157, 164, 214).
Факты, полученн
словиях, одновремен
гипотез, пытавшихся
витаминовой) недост
Однако было неяс
фактора (пищевого)
Разгадка этого в
американских исслед
зависимо друг от
В июне 1924 г.
тельное сообщени
содержание вита
мощи освещения у
Льняное и хлопк
жмы приобрели яв
140). Растительные
20 В. А. К.

Хесс (142) сообщил, что с июня по август месяц лучи солнца с длиной волны до 297 м μ достигают поверхности земли в период между 11 и 13 часами дня. С декабря месяца по февраль поверхности земли достигают только ультрафиолетовые лучи с длиной волны не менее 313 м μ , чем и объясняются сезонные колебания в заболевании рахитом. Было установлено также (143), что лучи с длиной волны короче 290 м μ обладают более высокой антирахитической активностью, чем лучи, лежащие в зоне спектра между 290 и 313 м μ . Эти более короткие ультрафиолетовые лучи проникают через темную одежду и темноокрашенную кожу значительно труднее, чем через светлокрасенные ткани или светлую кожу (137, 142, 187, 244—251). В связи с установлением этого факта стало ясно, почему дети негров, живущие в средних широтах и имеющие темнопигментированную кожу, более предрасположены к заболеванию рахитом, чем дети белых рас (134), и почему темноокрашенные крысы требуют больше световой энергии для предохранения от рахита, чем животные, имеющие белую шерсть.

Начиная с 1921—1922 гг. были опубликованы многочисленные работы (145—187), подтверждающие результаты перечисленных выше исследований, что освещение тела ультрафиолетовыми лучами с короткой длиной волны, излучаемыми разнообразными источниками (солнце, ртутно-кварцевая лампа или дуговая угольная лампа), предохраняет или излечивает от рахита и обеспечивает нормальное окостенение и кальцификацию растущих костей у детей, молодых млекопитающих животных и птиц разных видов. Одновременно с этим было окончательно доказано, что ультрафиолетовый свет и витамин D оказывают тождественное как профилактическое, так и лечебное действие.

Стинбоком и Нельсоном (22) было подсчитано, что ежедневное десятиминутное освещение организма ультрафиолетовым светом эквивалентно по своему антирахитическому действию двум процентам рыбьего жира, включенным в основной рацион (см. также 157, 164, 214).

Факты, полученные в экспериментах на животных и в клинических условиях, одновременно подтвердили правильность двух различных гипотез, пытавшихся объяснить этиологию рахита: гипотезу пищевой (витаминной) недостаточности и гипотезу недостатка инсоляции.

Однако было неясно, каков механизм замены в организме одного фактора (пищевого) другим (световым) в профилактике и лечении рахита.

Разгадка этого вопроса была сделана в 1924 г. в работах двух американских исследователей Хесса и Стинбока, работавших независимо друг от друга.

В июне 1924 г. Хесс (188—192) первый опубликовал предварительное сообщение о том, что ему удалось растительные масла, не содержащие витамина D, сделать активными против рахита при помощи освещения ультрафиолетовыми лучами.

Льняное и хлопковое масла после освещения светом кварцевой лампы приобрели явно выраженные антирахитические свойства (189, 190). Растительное масло наливалось тонким слоем в чашку Петри и

помещалось на один час в лучи ртутно-кварцевой лампы на расстоянии одного фута от горелки. Крысы, воспитывавшиеся на рахитогенной диете, полностью предохранялись от развития рахита ежедневной дозой этого масла в $0,1 \text{ см}^3$. Контрольные крысы получали то же масло, но не подвергавшееся освещению, в количестве $0,1$; $0,25$ или $0,5 \text{ см}^3$ ежедневно и несмотря на это заболевали рахитом. Двадцатидневное хранение освещенного масла в темноте не влияло отрицательным образом на приобретенную им антирахитическую активность.

У крыс, получавших освещенное масло, содержание фосфора в крови, достигало $6,84 \text{ мг-}\%$, в то же время у контрольных крыс оно достигало только от $3,22$ до $3,33 \text{ мг-}\%$.

Сливки, так же как и сыворотка крови человека, после освещения приобретали антирахитические свойства: часть подопытных животных, получавших с пищей сливки и сыворотку непосредственно после облучения, была предохранена от развития рахита. Выдача подопытным животным воды, освещенной лучами ртутно-кварцевой лампы, не дала никакого положительного результата. Ежедневное облучение проростков пшеницы в течение одного часа на расстоянии трех футов от горелки, в продолжение десяти дней, создало в них значительный запас антирахитического витамина. В то же время этиолированные проростки при скармливании подопытным крысам не могли предохранить животных от развития рахита.

Тот же результат был получен при испытании не освещенных листьев латука. Облученные же листья при скармливании подопытным животным обеспечивали полное предохранение от рахита. Облучение сухого молока, муки и шпината также обеспечивало появление в этих продуктах антирахитических свойств (188).

С т и н б о к и Б л э к (193) в 1924 г. опубликовали сообщение о том, что рахитогенная искусственная диета, на которой крысы постоянно заболевают рахитом, после освещения ультрафиолетовым светом приобретает способность стимулировать отложение солей кальция в костях у подопытных крыс в той же самой степени, как и непосредственное облучение животных. Кроме того, было установлено, что оливковое масло, так же как и свиное топленое сало, после освещения ультрафиолетовым светом приобретают антирахитические свойства.

Авторы пришли к заключению, что столь различные по своей природе агенты, как свет и витамин D, оказывающие одинаковое действие на пораженный рахитом организм, по существу представляют собою один и тот же антирахитический фактор: свет стимулирует образование витамина D, который непосредственно осуществляет биологическое действие, обеспечивая ассимиляцию кальция у разных видов животных. Эти первые данные по активации разных продуктов ультрафиолетовым светом в последующих работах были подтверждены многочисленными исследованиями (189—242).

Первая попытка выделить фракцию, содержащую вещество, обладающее антирахитическим действием, была осуществлена Х е с с о м, В е й н ш т о к к о м и Х е л ь м а н о м (195) в 1924 г.

Авторы получили неомыляющуюся фракцию из двух проб льняного масла: неосвещенной и освещенной. Первая была неспособна предотвратить рахит у подопытных крыс. Вторая же в навеске, равной 0,1 г, обеспечивала нормальное развитие кости и вдвое повышала уровень содержания фосфора в крови у подопытных крыс, по сравнению с рахитичным контролем. Тот же результат был получен в 1925 г. С т и н б о м и Б л э к о м (194). Х е с с и В е й н ш т о к показали, что ни растворы хлорофилла и гемоглобина, ни красные кровяные клетки, ни фосфатиды желтка яйца, ни глицерин не приобретают антирахитических свойств под влиянием ультрафиолетовых лучей. Растительные же масла после освещения неизменно приобретают антирахитическую активность, сохраняют ее по крайней мере в течение 6 месяцев, причем вновь было подтверждено, что активное начало связано с неомыляющейся фракцией.

Неомыляющаяся фракция растительных масел состоит преимущественно из фитостерина, в связи с чем авторы (196, 197) решили подвергнуть облучению фитостерин, выделенный ими из хлопкового масла. Неомыляющаяся фракция хлопкового масла была растворена в ацетоне, из которого вещество было проэкстрагировано горячим этиловым спиртом. Выделенный фитостерин очищался повторной кристаллизацией. Эта обработка все же не давала абсолютно чистого препарата.

Однопроцентная суспензия фитостерина в воде была подвергнута облучению в течение получаса на расстоянии одного фута от горелки ртутно-кварцевой лампы. После облучения суспензия скормливалась подопытным животным по 0,25 см³ на каждую крысу. Контрольные животные получали в том же количестве и тот же препарат фитостерина, но не подвергнутого освещению. У всех контрольных животных был обнаружен явный рахит, в то время как у крыс, получавших облученный фитостерин, ни в одном случае рахит установлен не был.

Такой же эксперимент был проделан с препаратом холестерина, выделенного авторами из ткани мозга. После неоднократной перекристаллизации было получено вещество в кристаллическом виде с точкой плавления около 147,5°C. Из холестерина была приготовлена водная однопроцентная суспензия, которая выдавалась крысам по 0,25 см³. Освещенный препарат давал полное предохранение от развития рахита, в то время как холестерин, не подвергнутый облучению, таким действием не обладал. Тот же результат был получен в экспериментах с ланолином. Авторы нашли также, что в эпидермальном слое кожи животных и человека содержится значительное количество холестерина. Они предполагали, что освещение кожи ультрафиолетовыми лучами активирует холестерин и тем самым обеспечивает организм антирахитическим агентом.

В одном из последующих сообщений (243) было показано, что парэнтеральное введение или скормливание суспензии облученного холестерина дает одинаковый положительный результат.

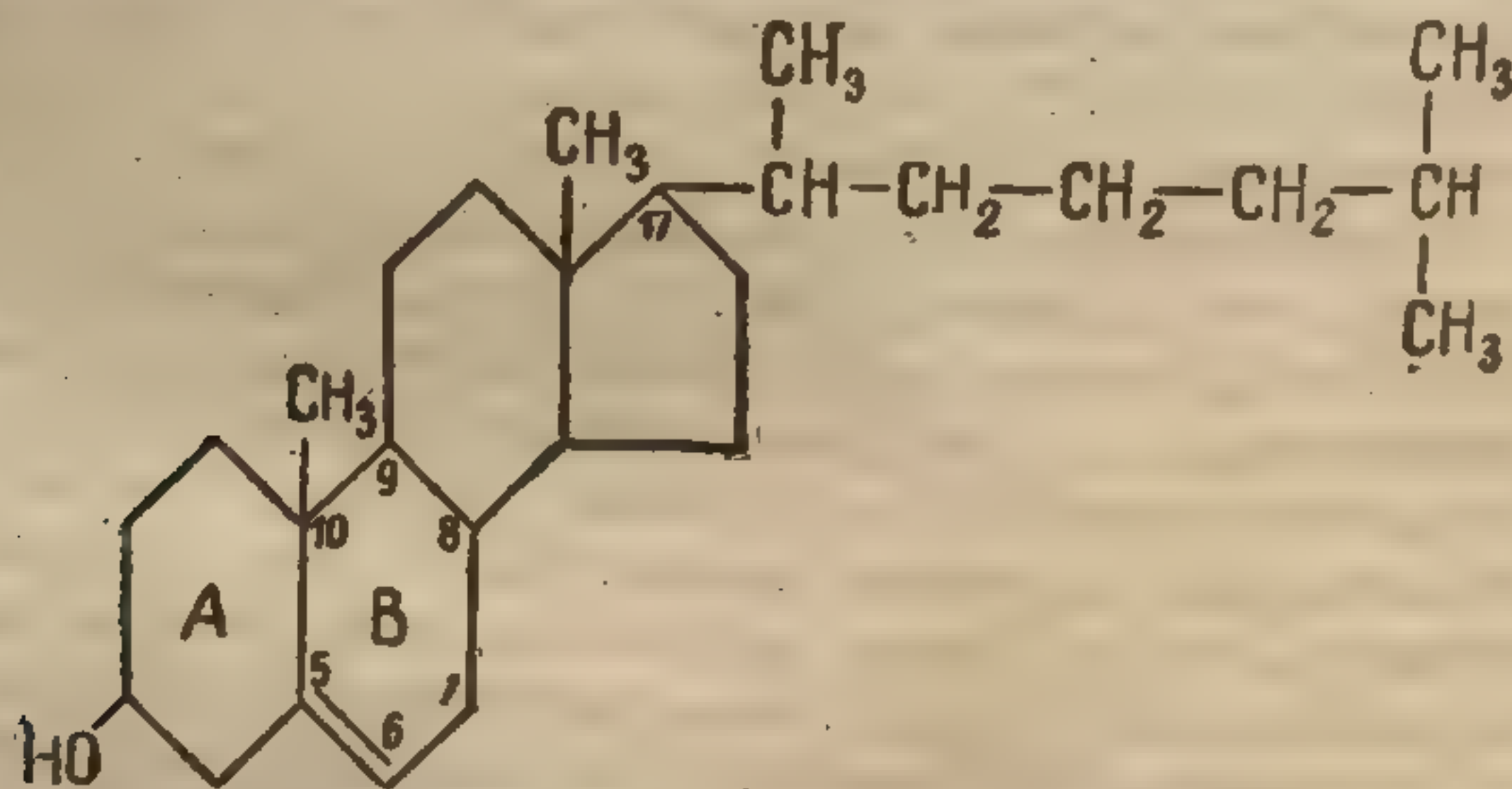
Путем применения различных световых фильтров удалось установить, что холестерин активируется лучами ультрафиолетовой части

спектра в зоне от 313 до 254 мμ, т. е. лучами той самой длины волны, которые оказывают антирахитическое действие при непосредственном облучении животных.

В одном из экспериментов (243) кожа человека и телянка скормилась по 1 г в день на крысу без какого-либо положительного результата: животные, будучи на рахитогенной диете, заболели рахитом. После же предварительного облучения та же кожа во всех случаях полностью предохраняла от заболевания.

Путем спектрографического исследования было установлено (244), что ультрафиолетовые лучи с длиной волны 280 мμ проникают через живую кожу кролика, имеющую толщину от 1 до 2 мм. Лучи же с длиной волны в 300 мμ проходят через брюшную стенку в 3—4 мм толщиной. Однако эти данные были подвергнуты серьезной ревизии в последующих исследованиях (246—250), показавших значительно меньшую проницаемость ультрафиолетовых лучей в животные ткани. В то же время было показано (246), что для предохранения от развития рахита достаточно подвергать облучению незначительную часть общей поверхности кожи животного. Так, у кролика на рахитогенной диете рахит предотвращается при облучении маленького участка кожи, равного площади $2,5 \times 3,5$ см.

Холестерин ($C_{27}H_{45}OH$) является одноатомным спиртом с одной двойной связью в молекуле (I). Хесс (306) предположил, что ультрафиолетовое облучение оказывает действие как раз в области этой



двойной связи, превращая инертный холестерин в активный витамин D. Для проверки этой гипотезы были взяты в эксперимент хорошо очищенные насыщенные стеринны: дигидрохолестерин и дигидрофитостерин. Ультрафиолетовое облучение этих веществ не дало никакого результата. Облучение холестерина приводило к понижению его способности абсорбировать ультрафиолетовые лучи. Облучение же дигидрохолестерина и дигидрофитостерина не изменяло их абсорбционной способности, как показал спектральный анализ (197).

Очень длительное освещение холестерина вызывало необратимую потерю антирахитической потенции (252). Было также установлено (253), что ацетат и ненасыщенный эфир холестерина приобретают антирахитические свойства после облучения. Хесс, Вейншток и

Ш е р м а н (253) сочли этот факт за лишнее доказательство в пользу того, что наличие двойной связи играет существенную роль в процессе активации. Было установлено, что активированный холестерин теряет способность осаждаться дигитонином (254).

Утверждение, что холестерин является субстратом, приобретающим под влиянием ультрафиолетового облучения свойства витамина D, уже в самом начале вызывало некоторое сомнение. Так, Ш л у т ц и М о р з е (255) на основании сравнительного анализа спектра абсорбции неосвещенного и освещенного холестерина пришли к предположению, что вещество, спектр поглощения которого изменяется после освещения, представляет собой незначительную по объему примесь к холестерину, от которой нельзя избавиться повторной кристаллизацией холестерина из алкогольного раствора.

Х е с с, В е й н ш т о к и Ш е р м а н (254) в 1926 г. подвергли фракционному разделению освещенный холестерин при помощи обработки дигитонином в алкогольном растворе. Отделение выпавшего в осадке дигитонида холестерина от растворимой фракции производилось в атмосфере азота, и этот осадок после промывки растворялся в льняном масле. Фильтрат же, отделенный от осадка, содержащий не осаждающуюся фракцию, подвергался выпариванию до сухого состояния. Когда эти две фракции были выданы подопытным крысам, то оказалось, что осажденный холестерин не обладал антирахитическим действием, в то время как не осаждающаяся дигитонином фракция дала излечение от рахита в девятидневный период опыта. При этом оказалось, что активная фракция освещенного холестерина не превышает пяти процентов от общего количества вещества.

Тот же результат был получен авторами и при других методах фракционного разделения активированного холестерина, т. е. антирахитическая фракция, отделенная от основной массы препарата, составляла при этом не более 4—5% от общего количества.

В 1927 г. П о л ь (256, 257) установил в спектре поглощения холестерина три полосы абсорбции, которые постепенно исчезают по мере облучения препарата. Автор счел эти полосы поглощения присущими какой-то примеси, а не самому холестерину. Ему удалось показать, что очистка холестерина бромированием приводит к удалению вещества, для которого указанные полосы поглощения являются характерными. На основании спектрального анализа П о л ь пришел к выводу, что именно эргостерин является постоянной примесью к холестерину. Он установил, что после облучения в течение 25 минут чистый эргостерин теряет полосы поглощения в области 293, 280 и 270 м μ и приобретает новую полосу поглощения в области около 240 м μ , которая присуща витамину D. В том же году Х е с с и В и н д а у с (258—260) установили, что холестерин и фитостерин после дважды повторенной очистки при помощи бромирования теряют способность приобретать антирахитическую активность после облучения.

Авторы пришли к выводу, что эргостерин $C_{28}H_{48}OH$, имеющий в своей структуре три двойных связи и одну гидроксильную группу, при облучении приобретает активность витамина D.

В ряде исследований Розенгейм и Вебстер (261—266) также пришли к аналогичному выводу. Они нашли, что навеска, равная 0,5 мг облученного, неочищенного холестерина, способна предохранить крысу от развития рахита, в то время как ежедневные дозы в 8 мг химически очищенного и освещенного холестерина, не дают никакого результата. Авторы предполагали, что провитамином D является не холестерин или фитостерин, а вещество, связанное с ними и встречающееся во всех источниках, из которых добываются эти стерины. На основании ряда признаков и в частности по особой чувствительности к окислению, авторы пришли к предположению, что провитамином D является эргостерин. Они изучили спектр абсорбции чистого эргостерина и нашли полосы поглощения, которые обычно присущи недостаточно очищенному холестерину, но почти в 2000 раз более интенсивно выраженные. После облучения эргостерина эти полосы поглощения исчезали, и вещество приобретало исключительно сильную антирахитическую активность. Доза в 0,0001 мг излечивала и предохраняла от рахита крыс на рахитогенной диете. Данная доза не являлась пределом, так как уменьшение ее в пять раз не лишало ее положительного биологического действия. На этом основании авторы пришли к окончательному выводу, что провитамином D является эргостерин. Розенгейм и Вебстер установили, что не только типичная кольцевая структура, но и специфическое расположение двойных связей в структуре эргостерина является необходимым условием для осуществления фотохимической конверсии этого вещества в витамин D.*

Химическое изучение эргостерина показало (313), что в противоположность другим стеринам он обладает двумя сопряженными двойными связями в 5 и 7 положении кольца «В». Поглощение лучей ультрафиолетового света с длиной волны около 270—280 мμ обусловлено наличием упомянутых сопряженных связей. Как утверждал в 1938 г. Виндус (313), ни одно вещество, имеющее другое расположение двойных связей, не способно дать при облучении ультрафиолетовыми лучами активных антирахитических препаратов. Он показал, что изо-дегидрохолестерин и многочисленные изомеры эргостерина, в которых двойные связи сосредоточены не только в ядре «В», но распределены по обоим ядрам «А» и «В», после облучения остаются неактивными.

Было найдено (313), что насыщение в области двойной связи, расположенной в боковой цепи, или укорочение или удлинение этой цепи на один атом углерода не влияет существенным образом на способность активироваться при облучении. Например, 22, 23-дигидро-эргостерин, 7-дегидро-холестерин и 7-дегидро-ситостерин, лишенные двойной связи в боковой цепи, при облучении ультрафиолетовыми лучами приобретают ту или иную степень антирахитической активности (313).

В 1929 году Бурдильон с сотрудниками (319) установил, что при облучении эргостерина ультрафиолетовыми лучами возни-

* Подробнее по этому вопросу см. библиографию 267—304.

кают по крайней мере три новых вещества, из которых только одно обладает антирахитической активностью.

Так, фракция обладающая активностью витамина D, характеризуется резко выраженной абсорбцией в области длины волн от 250 до 310 м μ с максимумом у 280 м μ . Другое вещество, не обладающее антирахитическими свойствами, дает спектр поглощения с максимумом в области около 240 м μ . Третья же фракция не дает специфического спектра поглощения и не обнаруживает никаких следов антирахитической активности. Р и р и н к и В а н - В ь и к (314, 315) также нашли, что ультрафиолетовые лучи разной длины волны дают в результате облучения эргостерина выход разных веществ. При использовании лучей с длиной волны более 270 м μ возникает преимущественно витамин D, в то время как более «короткие» лучи, с длиной волны около 254 м μ , дают выход двум веществам, не соответствующим витамину D. Фракция, полученная при действии лучей с длиной волны более 275 м μ , обладала наибольшей силой биологического действия. Ежедневные дозы, равные 0,00001 мг излечивали рахит у крыс в четырнадцатидневный период. В тот же срок они излечивали детей от рахита при использовании в дневных дозах, равных 0,04 мг.

В согласии с этими данными находятся результаты исследований В и н д а у с а (316—318), опубликованные в 1930—1932 гг. В и н д а у с нашел, что при облучении эргостерина значительно больше образуется витамина D, если пользоваться лучами с длиной волны, превышающей 280 м μ . Более «короткие» лучи дают значительно меньший выход активного вещества.

На количественный выход витамина D большое влияние оказывает продолжительность периода облучения эргостерина. Б и л л с с сотрудниками (281, 282) показал, что при облучении однопроцентного раствора эргостерина в 95%-ном спирте первые 22,5 минуты антирахитическая активность получаемого препарата быстро возрастает и достигает уровня, превышающего лучшие сорта рыбьего жира в 250 000 раз. При более же продолжительном освещении активность постепенно и неуклонно снижается. Эта потеря активности сопровождается исчезновением в получаемом препарате полосы поглощения в области 282 м μ . При полной инактивации появлялась новая полоса поглощения с максимумом около 248 м μ .

Те же результаты получил В и н д а у с (305). Его препарат активный в опытах на крысах в дозах 0,1 гаммы, будучи подвергнут продолжительному облучению, становился неактивным даже в дозах, превышающих 1 гамму.

Согласно данным В и н д а у с а и его сотрудников (320, 321), под влиянием ультрафиолетовых лучей в эргостерине протекают изменения, приводящие к последовательному возникновению определенных продуктов реакции. Первым появляется люмистерин, имеющий приблизительно тот же спектр, что и эргостерин, с точкой плавления при 118°C, с максимумами спектра поглощения в области 265 и 280 м μ . Было показано, что его двойные связи сохраняют то же положение, что и эргостерин.

Вторым продуктом облучения является тахистерин, обладающий тремя сопряженными двойными связями в кольце «В» и содержащий двойную связь в открытой цепи. Тахистерин имеет максимум поглощения в области 280 м μ .

Под влиянием ультрафиолетовых лучей люмистерин превращается в витамин D, причем из люмистерина, параллельно образованию витамина, возникает и тахистерин, который при действии лучей также переходит в витамин D.

Этот сложный процесс находится в зависимости от характера применяющихся для освещения лучей. Лучи с более длинной волной (около 310 м μ) превращают эргостерин в люмистерин, который в свою очередь превращается в тахистерин только под влиянием лучей с более

короткой длиной волны (около 280 мμ) (322). Тахистерин переходит в витамин D при действии лучей с длиной волны от 310 до 360 мμ. Продолжительное освещение уже образовавшегося из эргостерина витамина D лишает его активности в связи с образованием, во-первых, токсистерина с максимумом абсорбции света в области 248 мμ и, во-вторых, двух супрастеринов (320, 321).

После того, как было доказано, что облучение эргостерина ведет к одновременному образованию ряда веществ, стало понятно, почему не удастся весь эргостерин при помощи ультрафиолетовых лучей превращать в чистый витамин D.

Впервые успешную попытку выделить витамин D в очищенном виде из смеси получающихся фотодериватов осуществила группа английских авторов в 1930—1932 гг. (А с к ю, А н г у с, Б у р д и л ь о н и В е б с т е р) (323—325). При разгонке в вакууме полученного путем облучения из эргостерина активного антирахитического препарата удалось выделить кристаллическую фракцию, обладавшую исключительно высокой биологической активностью. Активная доза для крыс была равна навеске 0,05 гаммы. Этот препарат авторы сочли за чистый витамин D и присвоили ему название кальциферол.

Однако В и н д а у с у с сотрудниками (326, 327) удалось путем химической очистки выделить два еще более активных кристаллических препарата, обладающих разными физическими особенностями. Один из них был назван витамином D₁, другой витамином D₂. Активность первого была в пределах 0,025 гаммы на крысу, в то время как второй был активен в навеске приблизительно равной 0,015 гаммы.

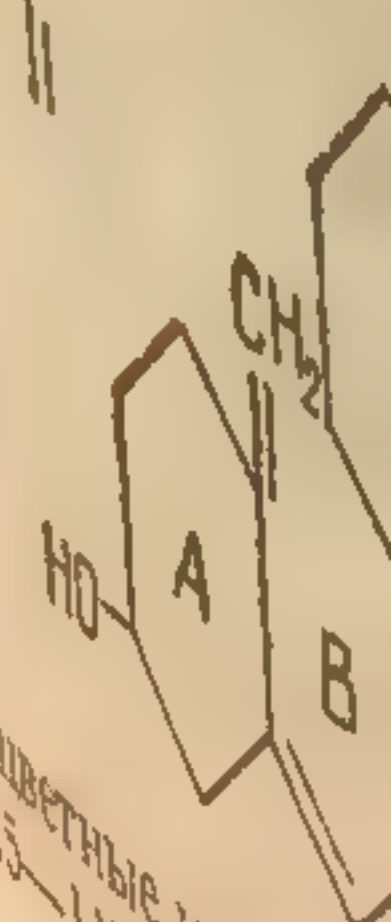
Однако было установлено (320, 324, 325), что препараты кальциферола английских авторов и витамина D₁ В и н д а у с а были недостаточно очищены от люмистерина. После очистки кальциферол и витамин D₁ оказались тождественными по своим физико-химическим особенностям и биологической активности витамину D₂. В связи с этим под антирахитическим витамином D или D₂ стали понимать вещество с максимумом абсорбции в области 265 мμ, отличающееся от эргостерина структурой кольца «В». Кольцо разомкнуто и вместо двух имеет три сопряженных двойных связи (313).

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОВИТАМИНОВ И ВИТАМИНОВ D

В связи с установлением факта, что в природе встречается ряд веществ, обладающих биологической активностью витамина D, и ряд провитаминов, приобретающих антирахитическую активность под действием ультрафиолетовых лучей, в настоящее время термин витамин D приобрел собирательное значение. Витамином же D₁ был обозначен препарат, содержащий, кроме активного вещества, примесь люмистерина. Чистый же препарат, обладающий антирахитической активностью, получаемый путем облучения ультрафиолетовым светом эргостерина, в отличие от других активных веществ, назван витамином D₂ (313).

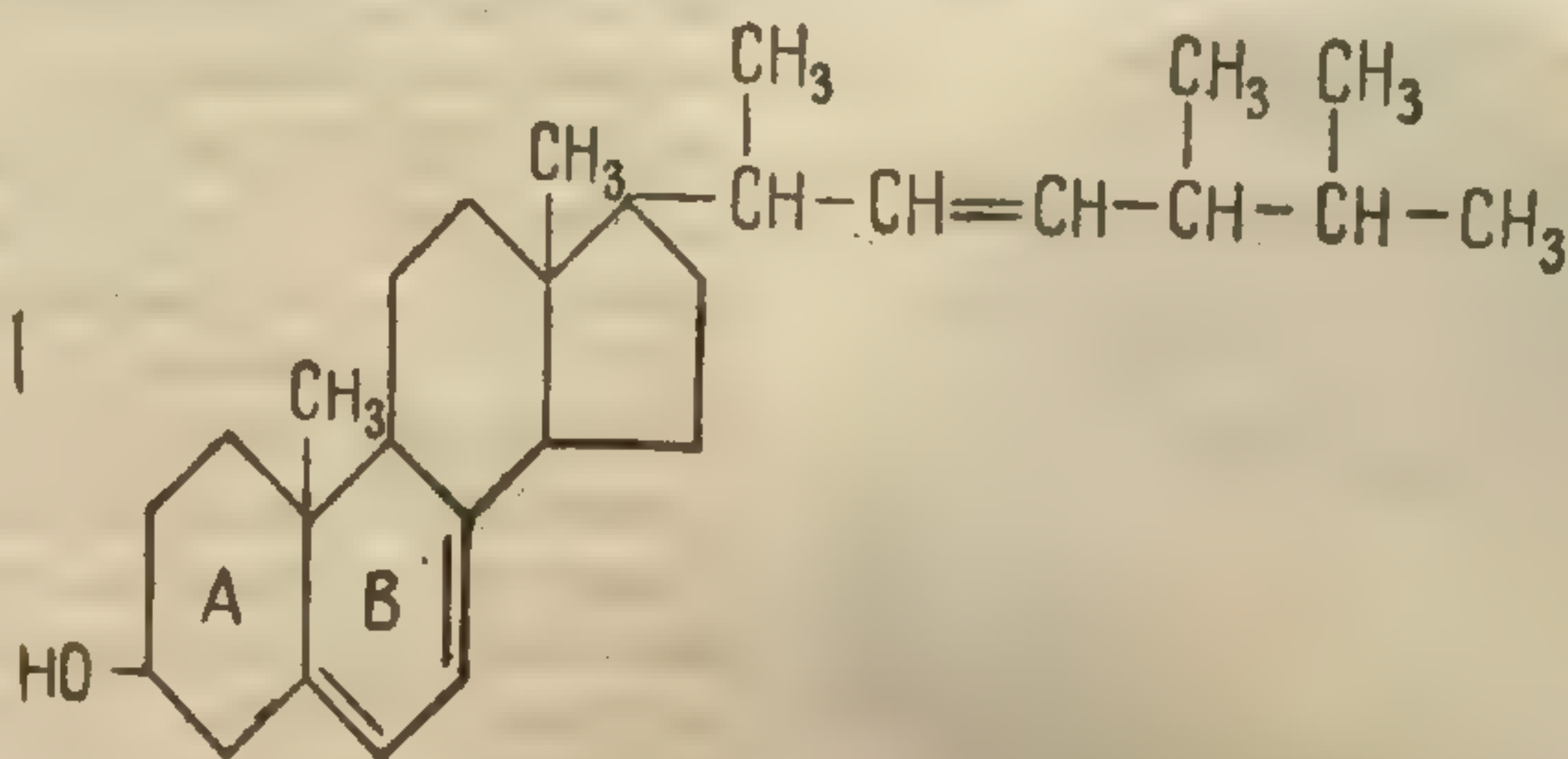


...представляет
...маленьких бесцветных и
...растворяется в воде, но
...углеводородах и дру
...обладает характерным
...293, 280 и 270 мμ
...большая степень акт
...лучей с длиной вол
...лучами, по отношению
...абсорбции (328).
...275 до 300 мμ дает лу
...В этом процессе фактор
...облучение ведет к пот
...Процесс активации эр
...через посредство
...21) (подробнее см. в
...витамина D₂ имеет эмпи
...молекулы содер
...цепи и три в ко



Бесцветные кристаллы
115—117°C. Веще

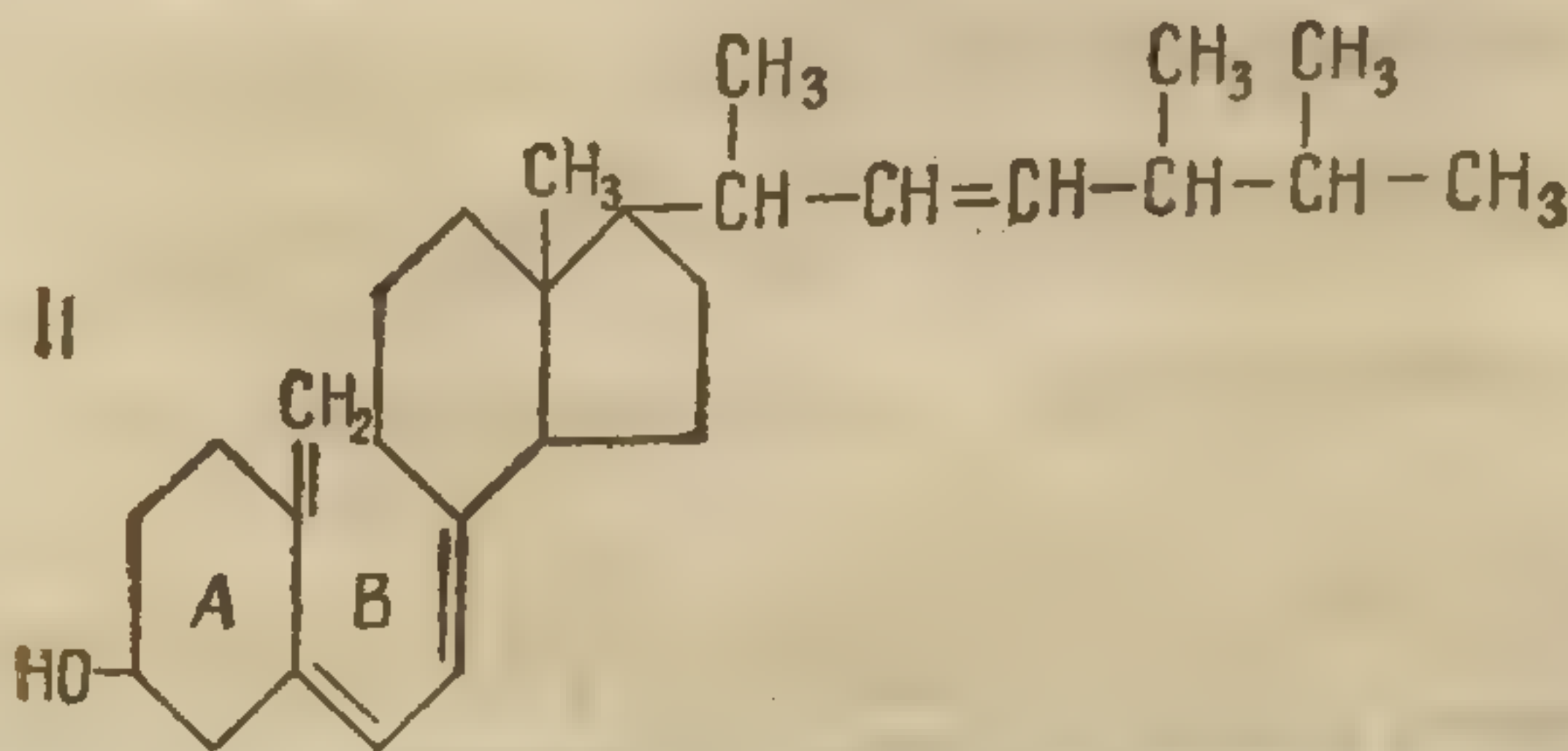
Эргостерин $C_{28}H_{44}O$ или провитамин D_2 является ненасыщенным стеринном, обладающим двумя двойными связями в сопряженном положении в кольце «В» и одной двойной связью в боковой цепи (I):



Эргостерин представляет собой вещество, кристаллизующееся в виде маленьких бесцветных игл, с точкой плавления при $168^{\circ}C$ (281). Оно не растворяется в воде, но прекрасно растворимо в эфире, алкоголе и жидких углеводородах и других органических растворителях. Эргостерин обладает характерным спектром поглощения с максимумами в области 293, 280 и 270 мμ (256, 257).

Наибольшая степень активации эргостерина наблюдается при действии лучей с длиной волны около 280 мμ, т. е. при облучении теми лучами, по отношению к которым эргостерин имеет максимальную степень абсорбции (328). В связи с этим применение лучей с длиной волны от 275 до 300 мμ дает лучший выход активного вещества (314, 318, 329). В этом процессе фактор времени играет очень ответственную роль. Переоблучение ведет к потере антирахитической активности (281, 282). Процесс активации эргостерина, т. е. образования витамина D_2 , протекает через посредство возникновения ряда неактивных веществ (320, 321) (подробнее см. выше), являющихся изомерами эргостерина.

Витамин D_2 имеет эмпирическую формулу $C_{28}H_{44}O$ (313, 330). В структуре его молекулы содержатся 4 двойных связи, одна из которых в боковой цепи и три в кольце «В» (II).



Бесцветные кристаллы чистого витамина D_2 имеют точку плавления при $115-117^{\circ}C$. Вещество это обладает правым вращением: $[\alpha]^{20}_D =$

+ 103° (в абсолютном спирте). В спектре поглощения витамина D₂ максимум находится в области 265 мμ (313, 320, 321). При нагревании до 115°C без доступа воздуха витамин D₂ не теряет биологической активности. Нагревание выше 125° ведет к разрушению кальциферола и его инактивации (331, 332). В масляных растворах, защищенных от действия света, витамин D₂ может храниться без существенных изменений в течение нескольких лет. В 1 г витамина D₂ содержится 40 000 000 международных единиц.

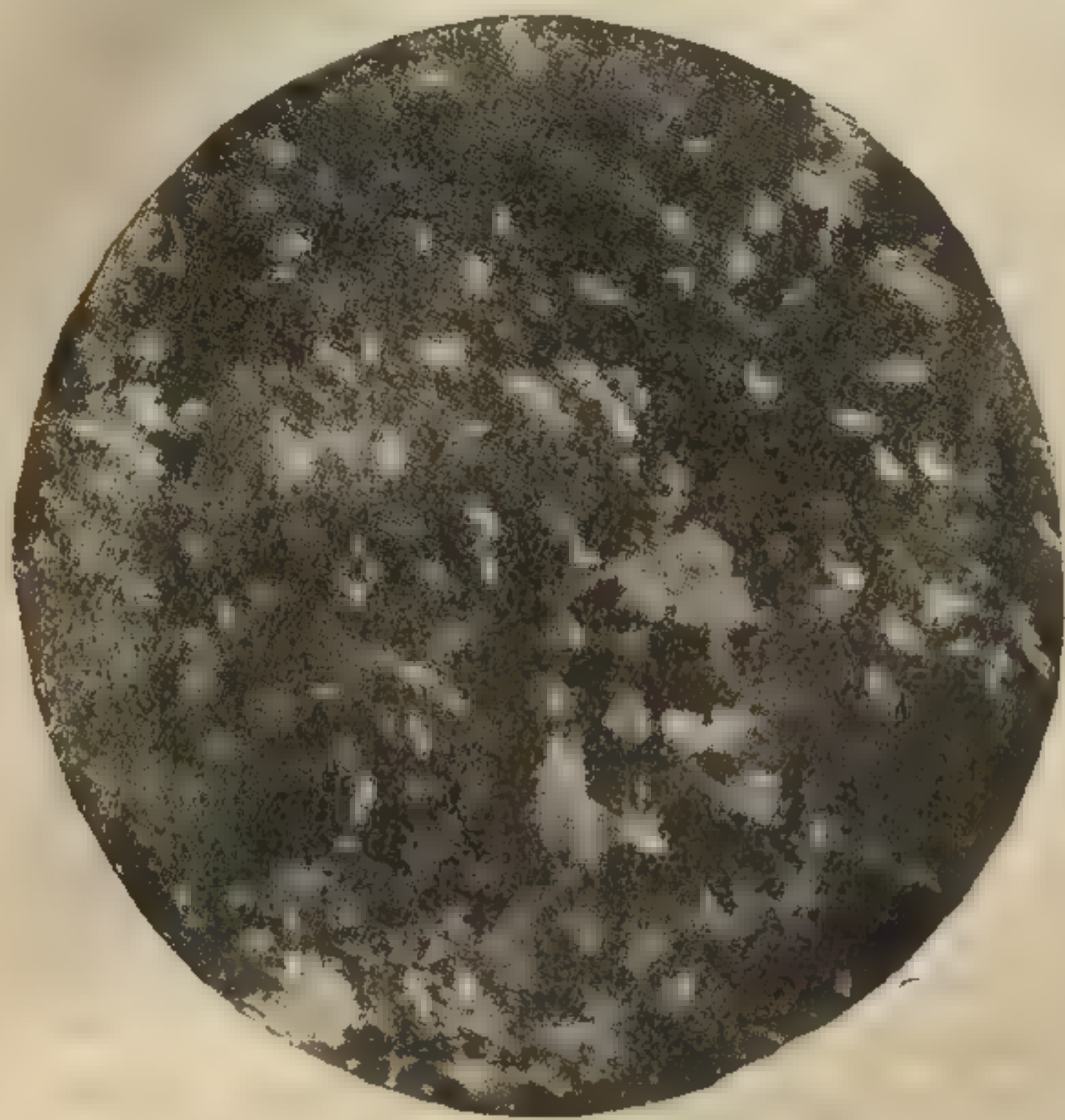
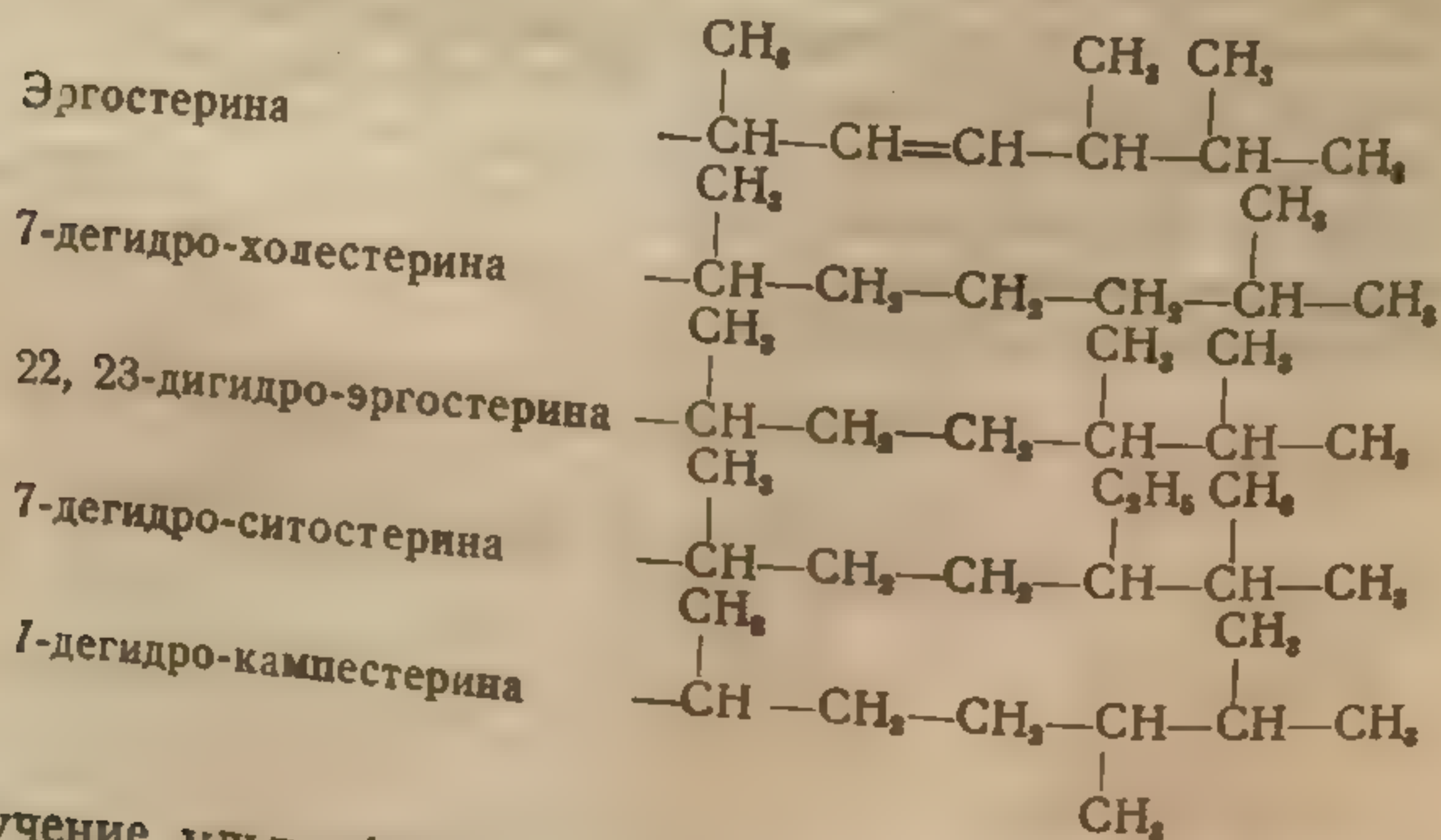


Рис. 33. Кристаллы витамина D₂ (кальциферол)

(Из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

холестерин, 22,23-дигидро-эргостерин, 7-дегидро-ситостерин и 7-дегидро-кампестерин, отличающиеся от эргостерина только структурой боковой цепи (313, 333).

Боковые цепи



Облучение ультрафиолетовым светом 7-дегидро-холестерина дает выход активному веществу, известному под названием витамин D₃ или дельстерин, который в чистом виде представляет собой кристаллический препарат с точкой плавления при 82—83°C (334) и биологической активностью (на крысах) до 40 000 000 инт. ед. в грамме.

Фст
кристал
биологи
в грамм
Прои
рами как
активнос
рин, про
D=—33°
и зародыш
химическо
и отличает
у атома С
пестерина
тической а
вещество в
оно было в
при освеще
препаратом
стерина (33
Как был
происхожде
кристалличе
ся фракции
ческие свойс
рахитическим
холестерина.

3. БИОСИН

Стерины,*
растительных
группы веществ
(50). Так Му
Escherichia
bacterium пр
шей 5%
(41).
В то же врем
еде, содержа
(42). Грибок А
которой единс

* Стерины, вст
в растительно

Фстодериват 22,23-дигидро-эргостерина является витамином D_4 , кристаллы которого имеют точку плавления при $107-108^{\circ}\text{C}$ (335); его биологическая активность от 20 000 000 до 30 000 000 инт. ед. в грамме (при испытании на крысах).

Производное 7-дегидро-ситостерина обозначается некоторыми авторами как витамин D_5 (333), который обладает низкой биологической активностью: 1 300 000 инт. ед. в грамме (339). 7-дегидро-кампестерин, производное от кампестерина ($\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$, т. пл. $157-158^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]^{23}_D = -33^{\circ}$), впервые выделенного в 1941 г. из семян репы, бобов сои и зародышей пшеницы (336, 337), был получен в 1942 г. (338). По своей химической структуре он является изомером 22,23-дигидро-эргостерина и отличается от последнего только оптической конфигурацией в цепи у атома С-24. Облучение ультрафиолетовыми лучами 7-дегидро-кампестерина привело к получению неочищенного препарата с антирахитической активностью, равной 725 000 инт. ед. в грамме. Активное вещество в чистом виде содержало до 4 100 000 инт. ед. в грамме, т. е. оно было в 10 раз менее активно, чем чистый витамин D_2 , получаемый при освещении эргостерина (334, 338) и в 6 раз по сравнению с чистым препаратом витамина D_4 , приготовленным из 22, 23-дигидро-эргостерина (335).

Как было упомянуто выше, в естественных источниках животного происхождения содержится преимущественно витамин D_3 . Впервые кристаллический препарат витамина D_3 был выделен из неомыляющейся фракции печени тунца (402—404) в 1937—1938 гг. Его физико-химические свойства и биологическая активность точно совпадали с антирахитическим веществом, полученным путем облучения 7-дегидро-холестерина.

3. БИОСИНТЕЗ И ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ПРОВИТАМИНОВ И ВИТАМИНОВ D

Стерины,* в том числе провитамины D, синтезируются в клетках растительных и животных организмов. Среди бактерий синтез этой группы веществ осуществляется, повидимому, очень немногими видами (350). Так *Mycobacterium tuberculosis*, *Corynebacterium diptheriae* и *Escherichia coli* не содержат стерinov (340). Различные виды *Mycobacterium* при воспитании на агаровой питательной среде, содержащей 5% глицерина, не осуществляют синтеза эргостерина (341).

В то же время *Azotobacter chroococcum* на очищенной минеральной среде, содержащей глюкозу, синтезирует один или несколько стерinov (342). Грибок *Aspergillus niger* также синтезирует эргостерин на среде, в которой единственным источником углерода служит уксуснокислый

* Стерины, встречающиеся в животном организме, носят название зоостерinov, в растительном организме — фитостерinov. Обе группы родственны между собой.

натрий (343, 344). Давно известно, что эргостерин широко распространен в растениях, грибах и дрожжах (345—348). Дрожжи являются наиболее часто используемым источником промышленного получения эргостерина.

В животных тканях преимущественно образуется 7-дегидро-холестерин (352, 353), однако беспозвоночные, в частности некоторые моллюски и свободно живущие виды круглых червей содержат в своем организме эргостерин, наряду с присущим другим видам тех же классов 7-дегидро-холестерином (349). Так, у моллюска *Vaccinium undatum* 7-дегидро-холестерин достигает 27% от общего количества находящихся в организме стероидов (349).

Провитамин D₄, 22,23-дигидро-эргостерин в естественных источниках не найден. В то же время провитамин D₅, 7-дегидро-ситостерин, повидимому, синтезируется некоторыми высшими растениями. Вещество это было найдено в масле бобов сои (350).

Витамины D в растительных источниках, как правило, отсутствуют (114). Однако имеются указания, что крупная морская водоросль *Sargassum* (351), сено (354) и шелуха какао (355) содержат небольшое количество витамина D. Эти факты повидимому, объясняются превращением провитаминов, находящихся в указанных источниках, в витамин D под действием инсоляции.

Наиболее богатым естественным источником витамина D₃ или дельстерина является жир печени многих видов рыб и в частности трески (16—19, 33, 56, 102, 103, 118, 121, 124, 125, 126, 356). Жир печени тунца в 400 раз богаче витамином D₃, чем жир печени трески: в 1 г жира содержится 40 000 инт. ед. В то же время жир печени осетра совершенно не обладает антирахитической потенцией (356).

Колоссальная концентрация витамина D в печени некоторых видов рыб, в отличие от других видов животных, трудно поддается объяснению.

Предположение, что витамин D у рыб образуется под действием ультрафиолетовых лучей за счет провитамина, находящегося в покровах тела, мало вероятно, так как рыбы, находясь в водной среде, не получают достаточной ультрафиолетовой иррадиации. Экспериментальная попытка разрешения этого вопроса показала, что искусственное ежедневное облучение ультрафиолетовым светом рыб, находившихся под слоем воды толщиной в 20 см, не оказывало никакого влияния на повышение уровня содержания в их организме витамина D (357).

Трудно допустить, что ультрафиолетовые лучи могут оказывать непосредственное действие на рыб, живущих на более или менее значительных глубинах, так как активные лучи проникают в толщу пресной и морской воды приблизительно на три англ. фута от поверхности (351). В связи с этим можно ожидать, что конверсия провитамина в витамин D может происходить у организмов, составляющих планктон морских и пресноводных водоемов. Из планктона, поедаемого мелкими рыбами, активное вещество, может быть, передается все более

и более крупным формам, поедающим своих жертв с накопленными в них запасами витамина D.

Анализ планктических организмов показал, что в них действительно находится небольшое количество витамина D. Так, из ракообразных морского планктона была получена жировая или неомыляющаяся фракция, обладающая некоторым антирахитическим действием (359, 360). Испытание же на витамин D планктических растительных форм (361), в частности водоросли *Nitzschia closterium* (362), дало отрицательные результаты. Крупная морская водоросль *Sargassum*, повидимому, содержит небольшое количество витамина D (351), и поедающие ее мелкие формы беспозвоночных животных могут являться передатчиками витамина D пожирающим их рыбам. Однако сосредоточение громадных запасов витамина D в печени рыб не может быть объяснено только весьма ограниченным притоком его с пищей (358), ибо морские рыбы в искусственных условиях на пище, лишенной витамина D, создают обычный запас активного вещества в печени. Так, Биллс (357) показал, что кормление рыб мясом телят, практически лишенным присутствия витамина D, не приводит к истощению запасов антирахитического вещества в их печени. Подопытные рыбы содержали столько же витамина D, сколько его находилось у рыб того же вида в естественных морских условиях. Кроме того, антирахитическое вещество представлено в печени рыб в форме витамина D₃, дельстерина, возникающего из 7-дегидро-холестерина. Планктон же преимущественно содержит эргостерин, превращающийся в витамин D₂, по своей химической структуре и биологической активности отличающийся от D₃. Перечисленные факты дают основание предполагать, что биогенезис витамина D в организме рыб имеет особую специфическую форму, отличающуюся от процесса образования витамина D у других систематических групп животных.

Существует предположение (357, 363, 364), что у рыб синтез витамина D осуществляется путем конверсии провитамина в витамин, при участии гипотетического специфического фермента (268) или через воз действие митогенетических лучей, имеющих длину волны от 190 до 250 мμ (365). Однако прямого подтверждения эти гипотезы еще не получили.

У млекопитающих животных и птиц, на стадиях интенсивного роста, недостаток витамина D вызывает развитие рахита. Этот факт свидетельствует о неспособности организма млекопитающих и птиц синтезировать витамин D. Однако пассивный синтез, сводящийся к конверсии провитамина в витамин D под действием ультрафиолетовых лучей, имеет место в поверхностных слоях кожи. В связи с этим становится понятным, почему в молоке коровы (366, 367) и в яйцах кур (368) уровень содержания витамина D варьирует по сезонам года. Наибольшее количество витамина D в этих продуктах обнаружено в течение летних месяцев и наименьшее зимой.

В сливочном масле, в период с ноября по март месяц, уровень содержания витамина D был установлен менее 0,1 инт. ед. на 1 г продукта. В июле месяце было найдено 0,55 инт. ед., а в августе 0,97 инт. ед. на 1 г масла (372).

4. СТАНДАРТЫ ВИТАМИНА D

В марте месяце 1935 г. (369) была опубликована интернациональная единица для витамина D, установленная в 1934 г. Интернациональной витаминной конференцией при Лиге наций.

За международную единицу была принята навеска чистого кристаллического витамина D, равная 0,025 гамма, растворенная в одном миллиграмме оливкового масла.

5. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D

Потребность в постоянном притоке витамина D в организм была доказана для детей (1—5), молодых млекопитающих животных (6, 13—17, 30—34, 46—50), птиц (35—45) и для некоторых видов рыб (370, 371). На первых стадиях постэмбрионального развития у



Рис. 34. Верхний крысенок родился от самки, получавшей достаточное количество витамина D в течение периодов беременности и лактации. Его вес тела на 14-й день жизни был равен 14,6 г. Нижний крысенок родился от самки, которая в течение периода беременности и лактации не получала витамина D. Его вес тела на 14-й день жизни был равен 7,45 г.

(По Самохваловой и Ивановой, Труды по динамике развития, 29, 1, 1934).

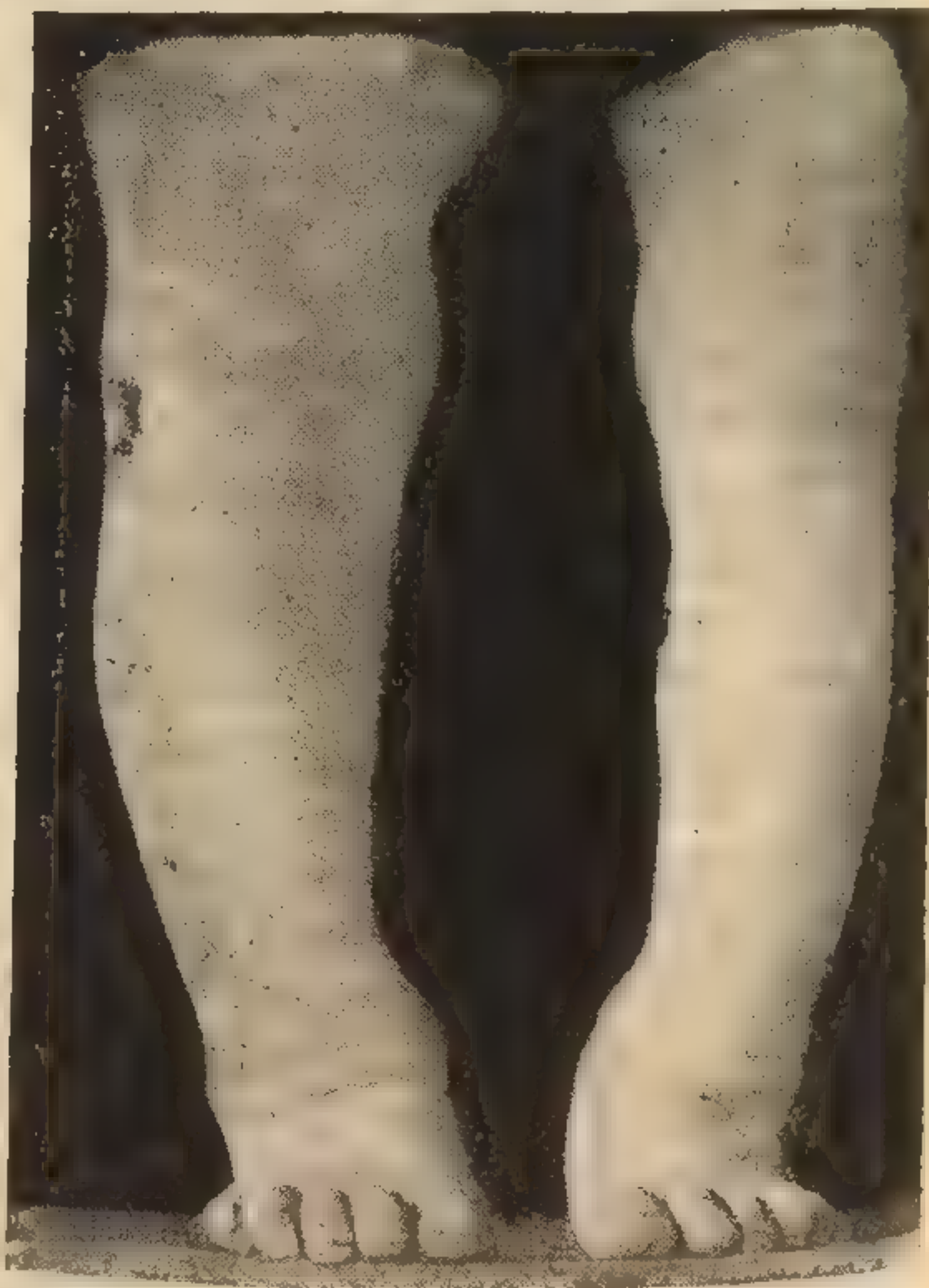


Рис. 35. Деформация ног у ребенка при рахите.

(Из Bicknell' a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

детей, у млекопитающих животных и птиц недостаток витамина D приводит к проявлению симптомокомплекса, известного под названием рахита. Рахит характеризуется прежде всего нарушением нормального развития и кальцификации костной ткани, понижением концентрации

фосфора и мускулатуры. В процессе часть клеток подвергается клетками в формируются ществляющие хряща.

Рис. 36. Ребенок с рахитом. Видны деформации задних конечностей (костный мальничий мо).

При недостатке витамина D в организме происходит нарушение образования хряща, приводящее к деформации хряща, что проявляется в виде рахита. Явная зависимость рахита от наличия в организме

фосфора и кальция в крови, атонией гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, анемией и депрессией роста (более подробно см. выше). В процессе нормального развития длинных костей в зоне роста часть клеток эпифизарного хряща на границе с диафизом постоянно подвергается дегенерации и разрушению. Между дегенерирующими клетками вырастают капиллярные кровеносные сосуды, вокруг которых формируются группы костеобразующих клеток — остеобластов, осуществляющих образование остеонидной ткани на месте разрушенного хряща.



Рис. 36. Рентгенограмма с задних конечностей нормальной молодой крысы.



Рис. 37. Рентгенограмма с задних конечностей рахитичной молодой крысы. Увеличение зоны эпифизарного хряща.

(По Самохваловой и Ивановой, Arch. Exp. Pathol. u. Pharmacol. 169, 677, 1933).

При недостатке витамина D прежде всего наблюдается задержка в образовании новых остеобластов, что приводит к сохранению клеток хряща, продолжающего рост. В связи с этим зона эпифизарного хряща достигает мощности, превышающей в несколько раз высоту хряща нормальной кости. Остеонидная же ткань, образуемая сохранившимися остеобластами, не подвергается нормальной кальцификации.

Явная зависимость процесса ассимиляции кальция и фосфора от наличия в организме достаточного количества витамина D послужила

основой к построению ряда гипотез о характере физиологического действия антирахитического витамина. Прежде всего предполагалась связь с функцией паращитовидных желез, контролирующих кальциевый обмен. Действительно, такая связь, как будто, подтверждалась фактическим материалом. Так, при заболевании цыплят рахитом их паращитовидные железы увеличиваются в размерах в связи с гиперплазией, предшествующей дегенеративным изменениям (373, 374). На первых стадиях этот процесс в паратиреоидных железах ведет к гиперфункции, которая, повидимому, носит компенсаторный характер и направлена к сохранению физиологического уровня кальция в крови (375). Эти явления устраняются выдачей витамина D или освещением птиц. Лучи солнца, пропущенные через голубой или янтарный фильтр,



Рис. 38. Тетания при рахите.
(Из Bicknell'a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

теряют свою активность, и только ультрафиолетовые лучи способны предотвратить изменения паратиреоидных желез у птиц, лишенных при-тока витамина D с пищей (376). Повышенная функция паратиреоидных желез была установлена также у детей, потребность которых в витамине D не была удовлетворена в достаточной степени (377). С другой стороны, при удалении паращитовидных желез выдача больших доз витамина D успешно защищает от гипокальциемии (378, 379). У крыс с удаленными паратиреоидными железами, питавшихся рахитогенной диетой, развитие рахита полностью предотвращалось выдачей витамина D (380). Из этого следует, что антирахитическое действие витамина D в организме осуществляется независимо от наличия или отсутствия паратиреоидных желез. Однако одновременное введение в организм собак экстракта из паращитовидных желез и витамина D вело к исключительно высокому подъему уровня содержания кальция в крови даже при наличии симптомов рахита. Та же дозировка гормона паратиреоидных желез, но без витамина D, давала слабый эффект (381).

Этот факт соз-
организма на
Существует
кальция и фосф-
ления, а также
самым обеспечи-
зрения не опра-
русло глицероф-
Эксперименты,
топ), также пок-
фическим влиян-
фора у рахитич-
соединений фосф-
крови к органи-
в прямой зависи-

Эпифиз рахит
крови, полученной
кальцификации,
взята от здоровой
туры костеобразу
наблюдается разв
ной кальцификаци
Д-авитаминозных
ткани, но ткань
вочного введения

Моргери и др. радиоактивный изотоп ^{45}Ca в организм рахитиче-
ского животного. Влияния на поступление фосфора в диафиз tibia. Но в эпифизах кости. Это обладает прямой кальцификацией костных тканей. Исследованиях (39) найдено, что больше в тканях, кроме эпифизов, наиболее интенсивно в костях костной ткани. Из перечисленного в организме непосредственно

Этот факт создает впечатление, что витамин D обостряет реакцию организма на гормон паратиреоидных желез.

Существует представление, что витамин D повышает абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике (382, 384), понижает уровень их выделения, а также способствует растворению этих веществ в крови и тем самым обеспечивает процесс кальцификации (383). Однако эта точка зрения не оправдывается экспериментом. Так, инъекция в кровяное русло глицерофосфата и солей кальция не излечивает рахит (385). Эксперименты, проведенные с меченым фосфором (радиоактивный изотоп), также показали, что витамин D не обладает каким-либо специфическим влиянием на абсорбцию в кишечнике или экскрецию фосфора у рахитичных крыс (387, 388), или на конверсию органических соединений фосфора в неорганические (389). Но переход фосфора из крови к органическому костному веществу, повидимому, находится в прямой зависимости от наличия в плазме витамина D (389, 392).

Эпифиз рахитичной кости, будучи помещен *in vitro* в сыворотку крови, полученной от больного рахитом животного, не подвергается кальцификации, которая имеет место в случае, если сыворотка была взята от здорового животного (112, 386, 390). При воспитании культуры костеобразующей ткани на сыворотке нормального цыпленка наблюдается развитие остеонидной ткани, подвергающейся нормальной кальцификации. В то же время воспитание культуры на плазме D-авитаминозных цыплят, хотя и обеспечивает образование остеонидной ткани, но ткань эта не кальцифицируется, даже при условии добавочного введения в питательную среду фосфора и кальция (391).

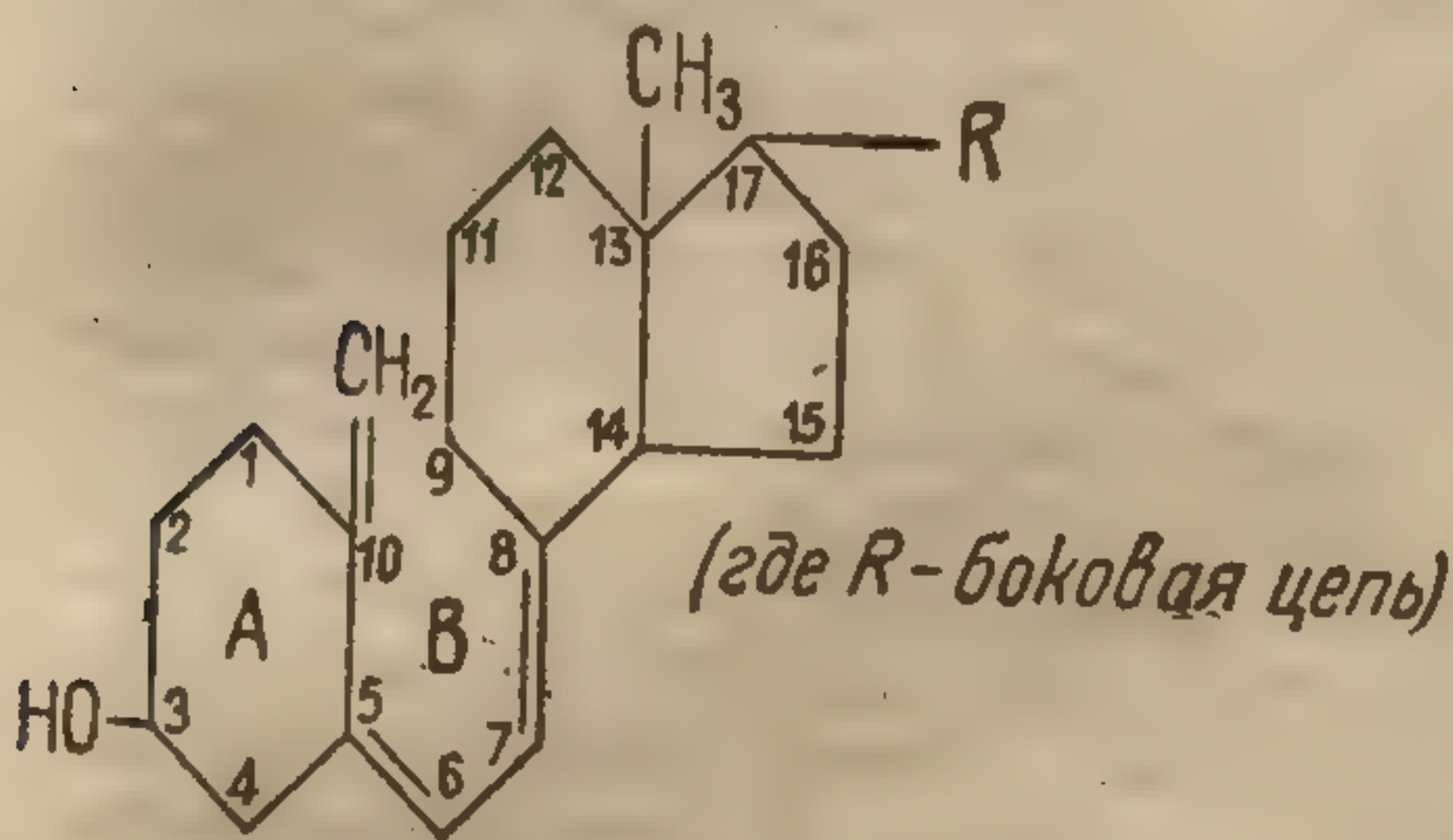
Моргеридж и Мэнли (392), используя в экспериментах радиоактивный изотоп фосфора, нашли, что витамин D, введенный в организм рахитичных крыс, не оказывает никакого ускоряющего влияния на поступление в кровь фосфора или проникновение его в диафиз *tibia*. Но витамин D определенно повышает содержание радиоактивного фосфора в восстанавливающих нормальную структуру эпифизах кости. Эти результаты привели авторов к выводу, что витамин D обладает прямым действием на факторы обмена, контролирующие кальцификацию кости, и что его значение в организме не ограничивается только контролем абсорбции в кишечнике элементов, необходимых для обеспечения процесса кальцификации. В последующих исследованиях (393) эти данные были подтверждены, а также было найдено, что большие дозы витамина D понижают фосфорный обмен в тканях, кроме костей, в которых этот обмен повышался приблизительно в два раза. Причем усвоение радиоактивного фосфора было наиболее интенсивно выражено у собак в эпифизарной и метафизарной частях костей, что свидетельствовало о специфической активности костной ткани в этих зонах.

Из перечисленных данных следует, что функция витамина D в организме непосредственно связана с процессом костеобразования.

6. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНОВ D

Из существующих в природе или полученных лабораторным путем стеринов только те приобретают какую-либо степень биологической активности при освещении ультрафиолетовыми лучами, которые обладают кольцевой структурой, тождественной эргостерину. Все изученные витамины D отличаются друг от друга только строением боковой цепи, от которой также в известной зависимости находится уровень биологической активности вещества.

Для всех известных витаминов D может быть принята одна общая структурная формула:



Для активных антирахитических веществ характерна структура кольца «В», которое открыто между атомами C_9 и C_{10} . В то время как производное эргостерина — витамин D_2 , — обладающее одной двойной связью в боковой цепи, и фотодериват 7-дегидрохолестерина, витамин D_3 , лишенный этой двойной связи, обладают одинаковой биоло-

гической активностью на крысах (40 000 000 инт. ед. в грамме), витамин D_4 , имеющий в цепи по сравнению с витамином D_3 одну лишнюю метильную группу, почти вдвое менее активен. В то же время активированный 7-дегидро-стигмастерин, отличающийся от эргостерина наличием одной этильной, вместо метильной, группы в цепи, почти лишен антирахитической активности (394) (см. стр. 314).

7-дегидро-кампестерин, отличающийся от 22,23-дигидро-эргостерина оптической конфигурацией у атома C^{24} , после облучения приобретает антирахитическую активность в 6 раз меньшую по сравнению с витамином D_4 (338). Замещение гидроксильной группы в кольце А ведет к потере антирахитической активности. Так, те эфиры витамина D, которые не подвергаются в организме гидролизу, не активны (395).

Из приведенных примеров ясно, что для сохранения антирахитической активности необходима специфическая структура стерина, отвечающая по крайней мере трем условиям: наличию трех двойных связей в раскрытом кольце «В», присутствию свободного гидроксила в кольце «А» и наличию соответствующего варианта структуры в боковой цепи.

Биологическая активность витаминов D разного происхождения отличается не только степенью антирахитического действия, но и видовой специфичностью. Так, витамины D_2 и D_3 при испытаниях на крысах обладают активностью, равной 40 000 000 инт. ед. в грамме. При испытании же на цыплятах антирахитическая активность D_2 оказалась приблизительно в 60 раз ниже D_3 (394). Было также показано (393), что скормливание собакам витамина D_2 или витамина D_3 в количестве до 200 000 инт. ед. на килограмм веса тела оказывает диаметрально-

Рис. 39. Фотография
жал естественный ви
то же количество и
ферол) и цыпленок
и смертность в каж
399 г, смертности

(из в
гидро-тахистерин
(397).

При изучении
жжено (398), что
выделение по
(399, 400).

Г а р р и с о н
и выдате орган
и гидро-тахистер
и собак, но
формальных соб

но противоположное действие на выделение фосфора с калом. Витамин D_2 увеличивает потерю фосфора, а дельстерин (D_3) понижает эту потерю.

Х о л ь т ц и Ш р е й б е р (396) впервые показали, что среди продуктов, образующихся при освещении эргостерина ультрафиолетовыми лучами, возникает «фактор кальцификации», который не обладает антирахитическим действием, но вызывает ненормально высокую концентрацию кальция в крови как у нормальных, так и у паратиреоидэктомированных животных. Последующие исследования показали, что это вещество, вызывающее гиперкальцемию, является ди-



Рис. 39. Фотография с пятинедельных цыплят. Цыпленок крайний слева (I) получал естественный витамин D_3 из рыбьего жира; цыпленок в центре (II) получал то же количество интернациональных единиц синтетического витамина D_2 (кальциферол) и цыпленок крайний справа (III) не получал витамина D. Средний вес и смертность в каждой группе из 10 птиц были следующие: в I группе ср. вес 399 г, смертности не было; во II группе ср. вес 346 г, погибло 5 птиц; в III группе ср. вес 259 г, погибло 6 птиц.

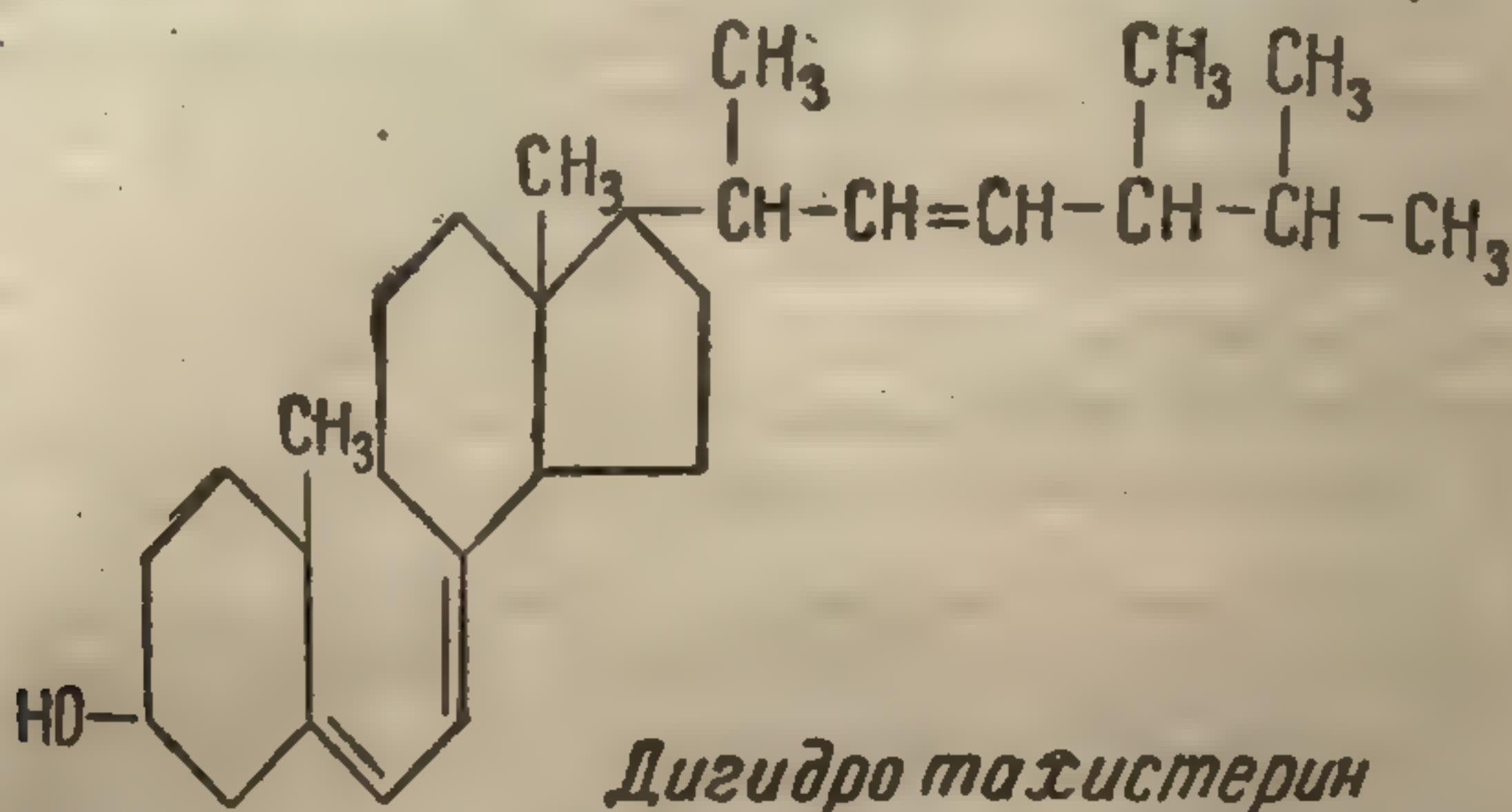
(Из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

гидро-тахистерин, который был изолирован и химически определен (397).

При изучении физиологических свойств этого вещества было обнаружено (398), что оно отличается от витамина D по своему действию на выделение почками фосфатов и слабой антирахитической силой (399, 400).

Г а р р и с о н и Г а р р и с о н (401) установили также, что физиологическое действие дигидро-тахистерина заметно различается при выдаче организму, получающему в достаточном количестве витамин D, и организму, испытывающему недостаток этого вещества. Дигидро-тахистерин не мог заменить витамин D при выдаче рахитичным собакам, но он оказывал сходное с витамином D действие на нормальных собак. У здоровых животных это вещество повышало

резорбцию фосфатов в почечных канальцах и поднимало концентрацию фосфора, так же как и уровень содержания кальция в сыворотке



крови, что совпадает с действием избытка витамина D. У рахитич-
ных же животных выдача дигидро-такистерина не оказывала никакого
действия на этот процесс или даже понижала резорбцию фосфатов
в почках и снижала концентрацию фосфатов в сыворотке крови. У рахи-
тичных собак от больших доз дигидро-такистерина концентрация каль-
ция слегка повышалась. Авторы пришли к выводу, что дигидро-тахи-
стерин не обладает физиологическими свойствами витамина D, но
является агентом, повышающим эффективность физиологического
действия витамина D.

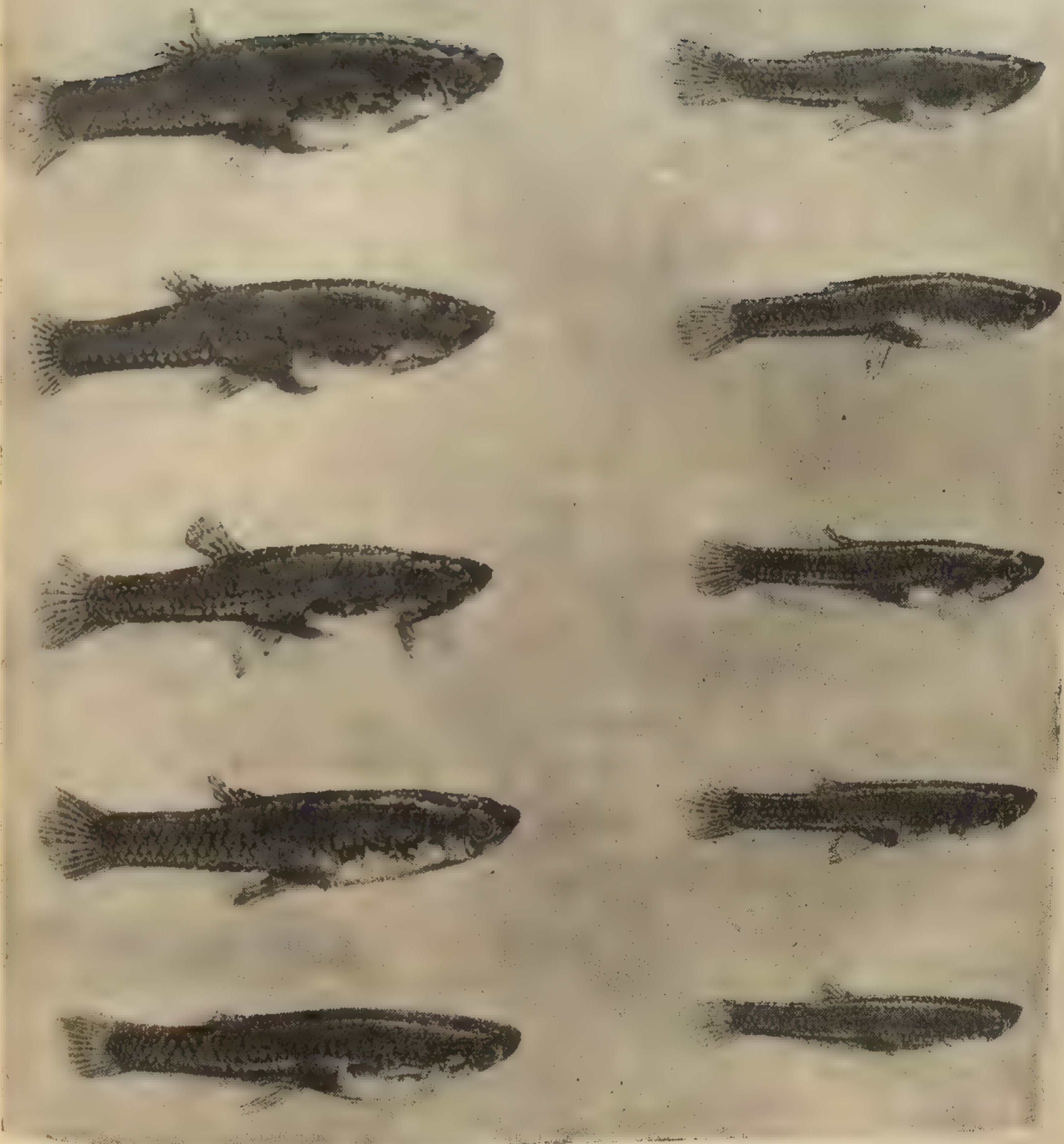
7. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ВИТАМИНАХ D

В витамине D нуждаются человек и млекопитающие животные: собаки (11, 12, 46—50, 405), свиньи (6, 30—34, 406), телята (6, 407, 408), лошади (6, 409) и крысы (13—17). Птицы, в частности цыплята (35—45), испытывают острую потребность в притоке антирахитического вита-
мина. У некоторых видов пресноводных рыб нарушается нормаль-
ное развитие и плодовитость при недостатке витамина D (370, 371).

Было установлено, что крупные породы собак требуют в 10 раз
более витамина D по сравнению с мелкими. Последние удовлетворя-
ются 28 инт. ед. на килограмм веса тела (405). Свиньи требуют около
110 инт. ед. витамина D на килограмм веса тела в сутки. Для телят
(407, 408) и лошадей (409) эта доза увеличивается до 200—2000 инт. ед.

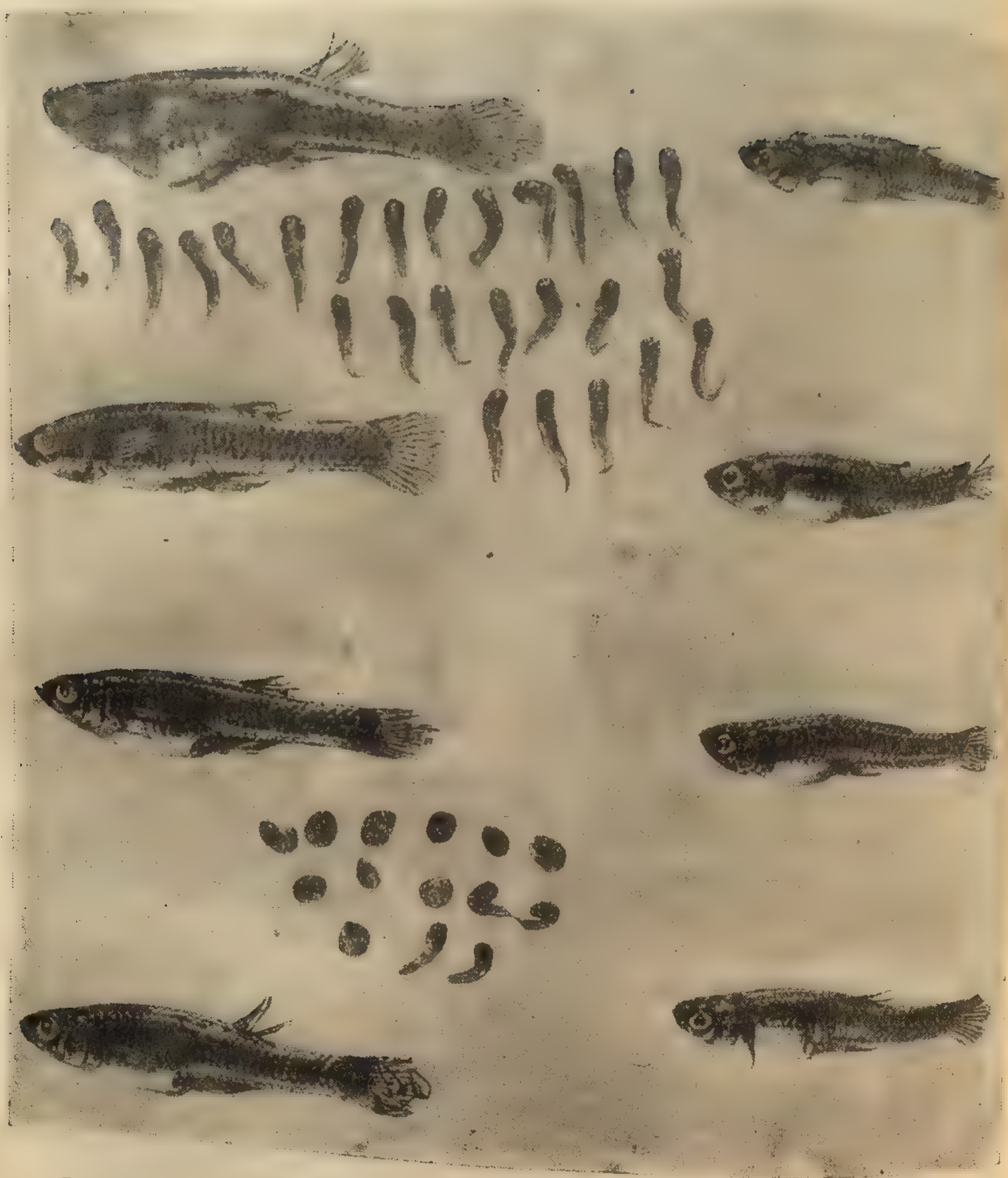
По рекомендации National Research Council U. S. A. для ребенка
определена дневная доза витамина D в 400—800 инт. ед. Та же доза
рекомендуется беременным и кормящим женщинам. Потребность ре-
бенка в витамине D меняется в зависимости от возраста и метода корм-
ления. Искусственно вскармливаемые дети нуждаются во вдвое
большем количестве витамина D по сравнению с детьми, кормящимися
материнской грудью (410). При недостаточной инсоляции для взрос-
лого человека необходим приток витамина D в дозах не менее 300—
400 инт. ед. в день (410).

Избыток витамина D оказывает токсическое действие на организм.
Освещенный эргостерин, выдаваемый в очень больших дозах разным



Т а б л и ц а III. Стимуляция роста самок гамбузии (*Gambusia of. holbrooki*), содержащихся в аквариальных условиях.

Слева — самки, получавшие витамин D_2 по 1 инт. ед. в день. Справа — самки того же возраста не получавшие витамина D_2 . (фото Самохваловой, см. ДАН СССР. 24, 629, 1939).



Т а б л и ц а IV. Влияние витамина D на плодовитость самок гамбузий (*Gambusia of. holbrooki*), содержащихся в аквариальных условиях.

Слева — самки, получавшие витамин D₂, по 1 инт. ед. в день. Эти самки обладали нормальной плодовитостью. Справа — самки, не получавшие витамин D. Потомство от них получено не было. (по Самохваловой, ДАН, СССР, 24, 629, 1939).

видим м. тек
ведет к отл
тенок крове
Большие
угнетающим
дозами освеще
восстановлен
ранее получа
нормальной до
наблюдаются
чительно мене
Выдача детя
инт. ед. витами
положительный
побочных явлен
После регул
образующиеся з
месяцев (415, 41

1. Hess A. F.
2. Леа и Фейгер, 1911
3. Schmorl
4. Marfan
5. Marfan
6. Солун А.
7. McCollu
8. Wilder
9. Swingle
10. Park E.
11. Mellan
12. Mellan
13. Sherma
14. Sherma
15. Joblin
16. Shipie
17. McCollu
18. McCollu
19. J. Biol.
20. Hart
21. 48, 33

видам млекопитающих животных, вызывает падение веса тела и ведет к отложению кальция в почках и других органах и также вокруг стенок кровеносных сосудов (411).

Большие дозы дельстерина (D_3) обладали значительно бóльшим угнетающим действием на организм крыс по сравнению с теми же дозами освещенного эргостерина или чистого кальциферола (D_2) (413). Восстановление же роста совершалось значительно быстрее у крыс, ранее получавших избыток витамина D_3 . При выдаче щенкам ординарной дозы, равной 200 000 инт. ед. на килограмм веса тела, витамина D_3 наблюдалось быстрое развитие прострации. Это явление было значительно менее выражено при введении витамина D_2 (412, 414).

Выдача детям ординарной дозы приблизительно от 120 000 до 600 000 инт. ед. витамина D_3 или от 3 до 15 мг освещенного эргостерина давало положительный результат в смысле излечения рахита, без серьезных побочных явлений (415—418).

После регулярного введения в организм больших доз витамина D образующиеся запасы его сохраняются в тканях в течение нескольких месяцев (415, 416).

ЛИТЕРАТУРА

1. Hess A. F., «Rickets, including Osteomalacia and Tetany». Philadelphia Lea and Febiger, 1929.
2. Лепский Е. М., Рахит и тетания рахитиков. Татгосиздат, 1941.
3. Schmori G., *Ergebn. Inn. Med. und Kinderh.*, 4, 403, 1909.
4. Marfan A. B., *Quatre leçons sur le rachitisme*, Paris, 1923. Русск. перевод под ред. Сперанского Г. Н.: А. Б. Марфан, «Рахит», изд. Пр. Мед., 1927.
5. Marfan A. B., *Le rachitisme*, Paris, 1930.
6. Солун А. С., Витаминное питание сельскохозяйственных животных, Сельхозгиз, 1944.
7. McCollum E. V. and Simmonds N., *The never knowledge of Nutrition*. Русск. перевод под ред. Богданова В. А. и Леонтовича А. В., Сельхозгиз, 1930.
8. Wilder T. S., *J. Biol. Chem.*, 81, 65, 1929.
9. Swingle W. W. and Rhinhold J. G., *Am. J. Physiol.*, 75, 59, 1925.
10. Park E. A., *Physiol. Rev.*, 3, 106, 1923.
11. Mellanby E., *Lancet*, I, 407, 1919.
12. Mellanby E., *J. Physiol.*, 52, LIII, 1919.
13. Sherman H. C. and Pappenheimer A. M., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 18, 193, 1921.
14. Sherman H. C. and Pappenheimer A. M., *J. Exp. Med.*, 34, 189, 1921.
15. Jobling J. W., Pappenheimer A. M. and Hess A. F., *Proc. New York Pathol. Soc. N. S.*, 22, 2, 1922.
16. Shipley P. G., Park E. A., McCollum E. V., Simmonds N. and Parsons H. T., *J. Biol. Chem.*, 45, 343, 1921.
17. McCollum E. V., Simmonds N., Shipley P. G. and Park E. A., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 18, 275, 1921.
18. McCollum E. V., Simmonds N., Shipley P. G. and Park E. A., *J. Biol. Chem.*, 50, 5, 1922.
19. Hart E. B., Steenbock H. and Hoppert C. A., *J. Biol. Chem.*, 48, 33, 1921.

20. McCollum E. V., Simmonds N., Becker J. E. and Shipley P. G., J. Biol. Chem., 53, 293, 1922.
21. Hopkins F. G., Biochem. J., 14, 725, 1920.
22. Steenbock H. and Nelson E. M., J. Biol. Chem., 56, 355, 1923.
23. Palm T. A., Practitioner, 45, 272; 321, 1890.
24. Huldchinsky K., Deutsch. med. Wochschr., 45, 712, 1919.
25. Huldchinsky K., Z. orthop. Chir., 39, 426, 1919-1920.
26. Pappenheimer A. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 27, 567, 1930.
27. Menville L. J., Blackberg S. N. and Anè J. N., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 26, 758, 1929.
28. Shohl A. T. and Bing F. C., Am. J. Physiol., 86, 628, 1928.
29. Anthony E. L., J. Dairy Sci., 11, 66, 1928.
30. Bohstedt G., Bethke R. M., Edgington B. H. and Robinson W. L., Ohio Agr. Exp. Sta. Mo. Bull., 9, 139, 1924.
31. Bohstedt G., Robinson W. L., Bethke R. M. and Edgington B. H., Ohio Agr. Exp. Sta. Bull., 395, 59, 1926.
32. Golding J., Zilva S. S., Drummond J. C. and Coward K. H., Biochem. J., 22, 173, 1928.
33. Husband A. D., Godden W. and Richards M. B., Biochem. J., 17, 707, 1923.
34. Zilva S. S., Golding J., Drummond J. C. and Korenchevsky V., Biochem. J., 18, 872, 1924.
35. Ackerson C. W., Blish M. J. and Mussehl F. E., J. Biol. Chem., 63, 75, 1925.
36. Doyle L. P., Poultry Sci., 4, 146, 1925.
37. Hess A. F., Russell W. C., Weinstock M. and Rivkin H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 25, 651, 1928.
38. Hess A. F. and Supplee G. C., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 27, 609, 1930.
39. Heuser G. F. and Norris L. C., Poultry Sci., 6, 9, 1926.
40. Heuser G. F. and Norris L. C., Am. J. Diseases. Childr., 38, 481, 1929.
41. Hughes J. S., Nitcher C. and Titus R. W., J. Biol. Chem., 63, 205, 1925.
42. Hughes J. S., Titus R. W. and Witham L., Poultry Sci., 5, 59, 1925-26.
43. Klein G. T., Poultry Sci., 7, 31, 1927.
44. Maughan G. H., Am. J. Physiol., 87, 381, 1928.
45. Nonidez J. R., Am. J. Path., 4, 463, 1927.
46. Pappenheimer A. M. and Dunn L. C., J. Biol. Chem., 66, 717, 1925.
47. Bull L. B., J. Compar. Path. Therap., 31, 193, 1918.
48. Sharpe J. S., Biochem. J., 16, 486, 1922.
49. Sholl A. T. and Bennett H. B., J. Biol. Chem., 76, 633, 1928.
50. Stockard C. R., Am. J. Diseases. Childr., 36, 310, 1928.
51. Hess A. F., J. Am. Med. Ass., 81, 15, 1923.
52. Hess A. F. and Matzner M. J., Am. J. Diseases. Childr., 26, 285, 1923.
53. Hess A. F. and Matzner M. J., J. Am. Med. Ass., 82, 1604, 1924.
54. Hess A. F., McCann G. F. and Pappenheimer A. M., J. Biol. Chem., 47, 395, 1921.
55. Hess A. F. and Unger L. J., J. Am. Med. Ass., 74, 217, 1920.
56. Hess A. F. and Weinstock M., Am. J. Diseases. Childr., 27, 1, 1924.
57. Hess A. F., and Weinstock M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 24, 441, 1924.
58. Hess A. F. and Weinstock M., J. Am. Med. Ass., 83, 1558, 1924.
59. Hess A. F., Weinstock M. and Tolstoi E., J. Biol. Chem., 57, 731, 1923.
60. Pappenheimer A. M., J. Exp. Med., 36, 335, 1922.

61. Pappenheimer A. M., J. Biol. Chem., 53, 293, 1922.
 62. Pappenheimer A. M., J. Biol. Chem., 56, 355, 1923.
 63. Pappenheimer A. M., J. Biol. Chem., 56, 355, 1923.
 64. Pappenheimer A. M., J. Biol. Chem., 56, 355, 1923.
 65. Sherman J. B., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 66. Sherman J. B., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 67. Sherman J. B., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 68. Sherman J. B., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 69. Steenbock H., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 70. Steenbock H., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 71. Steenbock H., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 72. Alquier J., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 73. Alquier J., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 74. Beard H. H., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 75. Cavis A. W., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 76. Coward K., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 77. Gutman M., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 78. Heaton T. E., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 79. Hess J. H., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 80. Holst P. M., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 81. Howland J., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 82. Jackson C., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 83. Jewesbury S., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 84. Karelitz S., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 85. Karshan M., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 86. Koch E. M., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 87. Koch E. M., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 88. Koch E. M., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 89. Lill, 1926.
 90. Korenchevsky V., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 91. Korenchevsky V., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 92. Korenchevsky V., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 93. Korenchevsky V., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 94. McCann G. F., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 95. McCann G. F., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 96. McCann G. F., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 97. McCann G. F., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 98. McCann G. F., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 99. McCann G. F., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.
 100. McCann G. F., J. Biol. Chem., 58, 506, 1927.

61. Pappenheimer A. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 21, 504, 1924.
62. Pappenheimer A. M., McCann G. F., Zucker T. F. and Hess A. F., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 18, 267, 1921.
63. Pappenheimer A. M., McCann G. F., Zucker T. F. and Hess A. F., J. Exp. Med., 35, 421, 1922.
64. Pappenheimer A. M., McCann G. F., Zucker T. F. and Hess A. F., J. Exp. Med., 35, 447, 1922.
65. Sherman H. C. and Pappenheimer A. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 18, 193, 1921.
66. Sherman H. C. and Hessler M. C., J. Biol. Chem., 73, 113, 1927.
67. Sherman H. C. and Stiebeling H. K., J. Biol. Chem., 83, 497, 1929.
68. Sherman H. C. and Stiebeling H. K., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 27, 663, 1930.
69. Steenbock H., Black A. and Thomas B. H., Ind. Eng. Chem., 19, 906, 1927.
70. Steenbock H., Hart E. B., Jones J. H. and Black A., J. Biol. Chem., 58, 59, 1923.
71. Steenbock H., Jones J. H. and Hart E. B., J. Biol. Chem., 58, 383, 1923.
72. Alquier J., Bull. Soc. Hyg. Aliment., 18, 51, 1930.
73. Alquier J., Asselin L., Kogane M. and Silvestre de Sacy G., C. R. Acad. Sci. (Paris), 190, 334, 1930.
74. Beard H. H. and Pomerence E., Am. J. Physiol., 89, 54, 1929.
75. Cavis A. W., J. Biol. Chem., 59, 237, 1924.
76. Coward K. H., Quart. J. Pharmacol., 1, 27, 1928.
77. Gutman M. B. and Franz V. K., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 19, 171, 1922.
78. Heaton T. B., Biochem. J., 16, 800, 1922.
79. Hess J. H., Calvin J. K., Wang C. C. and Feldcher A., Am. J. Diseases Childr., 26, 271, 1923.
80. Holst P. M., J. Hyg., 26, 437, 1927.
81. Howland J. and Kramer B., Am. J. Diseases Childr., 22, 105, 1921.
82. Jackson C. M. and Carleton R., Am. J. Physiol., 65, 1, 1923.
83. Jewesbury R. C. and Ling T. M., Lancet., 1, 872, 1929.
84. Karelitz S. and Shohl A. T., J. Biol. Chem., 73, 655; 665, 1927.
85. Karshan M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 27, 200, 1929.
86. Koch E. M. and Cahan M. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 24, 153, 1926.
87. Koch E. M. and Cahan M. H., Am. J. Diseases Childr., 34, 187, 1927.
88. Koch E. M., Cahan M. H. and Gustavson R. C., J. Biol. Chem., 67, LII, 1926.
89. Korenchevsky V., Brit. Med. J., No 3171, 547, 1921.
90. Korenchevsky V., N. Y. Med. J. and Med. Record, 115, 612, 1922.
91. Korenchevsky V., Med. Research Council (Gt. Brit.). Spec. Report. Ser. No 71, 172, 1922.
92. Korenchevsky V., J. Path. Bact., 26, 222, 1923.
93. McCann G. F. and Barnett M., J. Biol. Chem., 54, 203, 1922.
94. McCollum E. V., Simmonds N., Becker J. E. and Shipley P. G., J. Biol. Chem., 54, 249, 1922.
95. McCollum E. V., Simmonds N., Becker J. E. and Shipley P. G., J. Biol. Chem., 65, 97, 1925.
96. McCollum E. V., Simmonds M., Becker J. E. and Shipley P. G., J. Biol. Chem., 70, 437, 1927.
97. McCollum E. V., Simmonds N., Kinney E. M., Shipley P. G. and Park E. A., Am. J. Hyg., 2, 97, 1922.
98. McCollum E. V., Simmonds N., Parsons H. T., Shipley P. G. and Park E. A., J. Biol. Chem., 45, 333, 1921.
99. McCollum E. V., Simmonds N., Shipley P. G. and Park E. A., Am. J. Hyg., 1, 492, 1921.

100. Moritz A. R. and Krenz C., J. Nutrition, 2, 257, 1930.
101. Osborne T. B., Mendel L. B., and Park E. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 21, 87, 1923.
102. Park E. A., Gug R. A. and Powers G. F., Am. J. Diseases. Childr., 26, 103, 1923.
103. Park E. A. and Howland J., Bull. Johns Hopkins Hosp., 32, 341, 1921.
104. Park E. A., Shipley P. G., McCollum E. V. and Simmonds N., J. Biol. Chem., 50, VII, 1922.
105. Park E. A., Shipley P. G., McCollum E. V. and Simmonds N., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 19, 149, 1922.
106. Paton D. N., Brit. Med. J., No 3193, 379, 1922.
107. Paton D. N., Finday L. and Watson A., Brit. Med. J., No 3023, 625, 1918.
108. Paton D. N. and Watson A., Brit. J. Exp. Pathol., 2, 75, 1921.
109. Paton D. N. and Watson A., Brit. J. Exp. Pathol., 4, 174, 1923.
110. Phemister D. B., Miller E. M. and Bonar B. E., J. Am. Med. Ass., 76, 850, 1921.
111. Randoïn L. et Lecoq R., Ann. fals., 21, 68, 1928.
112. Shipley P. G., Bull. Johns Hopkins Hosp., 35, 304, 1924.
113. Shipley P. G. and Holt L. E., Jr., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 25, 32, 1927.
114. Shipley P. G., Kinney E. M. and McCollum E. V., J. Biol. Chem., 59, 165, 1924.
115. Shipley P. G., Kinney E. M. and McCollum E. V., J. Biol. Chem., 59, 177, 1924.
116. Shipley P. G., Park E. A., McCollum E. V. and Simmonds N., Bull. Johns Hopkins Hosp., 32, 160, 1921.
117. Shipley P. G., Park E. A., McCollum E. V. and Simmonds N., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 18, 277, 1921.
118. Shipley P. G., Park E. A., McCollum E. V. and Simmonds N., Am. J. Hyg., 1, 512, 1921.
119. Shipley P. G., Park E. A., McCollum E. V. and Simmonds N., Dental Cosmos, 64, 265, 1922.
120. Shipley P. G., Park E. A., McCollum E. V. and Simmonds N., Am. J. Diseases. Childr. 23, 91, 1922.
121. Shipley P. G., Park E. A., McCollum E. V., Simmonds N. and Parsons H. T., J. Biol. Chem. 45, 343, 1921.
122. Soames K. M., Biochem. J., 18, 1349, 1924.
123. Stepp W., Z. Biol., 83, 102, 1925.
124. Stepp W., Ergebn. Physiol., 24, 67, 1925.
125. Wilson M. G., Am. J. Diseases. Childr. 31, 603, 1926.
126. Zucker T. F., Pappenheimer A. M. and Barnett M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 19, 167, 1922.
127. Hess A. F. and Unger L. J., Am. J. Diseases. Childr., 22, 186, 1921.
128. Bakwin H. and Bakwin R. M., Am. J. Diseases. Childr., 34, 994, 1927.
129. Raczyński J., Compt. rend. assocn. intern. pédiatrie, 308, 1913.
130. Hess A. F. and Unger L. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 18, 298, 1921.
131. Hess A. F. and Unger L. J., J. Am. Med. Ass., 77, 39, 1921.
132. Hess A. F. and Unger L. J., J. Am. Med. Ass., 78, 1596, 1922.
133. Hess A. F., Unger L. J. and Pappenheimer A. M., J. Biol. Chem., 50, 77, 1922.
134. Hess A. F., Unger L. J. and Pappenheimer A. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 19, 238, 1922.
135. Hess A. F., Unger L. J. and Pappenheimer A. M., J. Exp. Med., 36, 427, 1922.
136. Hess A. F., Pappenheimer A. M. and Weinstock M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 20, 14, 1922.

137. Hess
138. Shi
139. Hess
140. Hess
141. Hess
142. Hess
143. Hess
144. Hess
145. Bare
146. Bare
147. Brow
148. Carri
149. Cassi
150. Chick
151. Clark
152. Drum
153. Dutch
154. Earp J
155. Анони
156. Fairha
157. Fisher
158. Flemin
159. Gerste
160. Gerste
161. Gullich
162. György
163. Hill L.
164. Holmes
165. Honeyw
166. Ishido
167. Kramer
168. Kramer
169. Levins
170. Mayers
171. Maynar
172. Mercer
173. Mitche
174. Moritz
175. Murray
176. Nelson
177. Powers
178. Simmonds
179. Simmonds

137. Hess A. F. and Weinstock M., J. Am. Med. Ass., 80, 687, 1923.
138. Shipley P. G., J. Am. Med. Ass., 79, 1563, 1922.
139. Hess A. F., Am. J. Pub. Health., 12, 104, 1922.
140. Hess A. F., Lancet, II, 367, 1922.
141. Hess A. F., J. Biol. Chem., 50, XLIV, 1922.
142. Hess A. F., J. Am. Med. Ass., 84, 1033, 1925.
143. Hess A. F. and Anderson W. T., Jr., J. Am. Med. Ass., 89, 1222, 1927.
144. Hess A. F. and Lundagen M. A., J. Am. Med. Ass., 79, 2210, 1922.
145. Barenberg L. H. and Lewis J. M., J. Am. Med. Ass., 90, 504, 1928.
146. Barenberg L. H., Friedman J. and Green D., J. Am. Med. Ass., 87, 1114, 1926.
147. Brown A. and Tisdall F. F., Can. Med. Ass. J., 17, 1425, 1927.
148. Carrick C. W., Am. J. Physiol., 74, 534, 1925.
149. Cassie E. and Cox U., Lancet, I, 878, 1930.
150. Chick H., Dalyell E. J., Hume M., Maskay H. M. and Smith H. H., Lancet II, 7, 1922.
151. Clark J. H., Am. J. Hyg., 3, 481, 1923.
152. Drummond J. C., J. Soc. Chem. Ind., 42, 811, 1923.
153. Dutcher R. A., and Honeywell H. E., Science, 70, 173, 1929.
154. Earp J. R., Am. J. Hyg., 9, 663, 1929.
155. Анонимно, Sunshine, skyshine and rickets. J. Am. Med. Ass., 90, 118, 1928.
156. Fairhall L. T., Am. J. Physiol., 84, 378, 1928.
157. Fisher L., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 21, 461, 1924.
158. Fleming W. D., D. C. Military Surg., 62, 658, 1928.
159. Gerstenberger H. J. and Hartman J. I., J. Am. Med. Ass., 92, 367, 1929.
160. Gerstenberger H. J. and Russell G. R., J. Am. Med. Ass., 94, 1049, 1930.
161. Gullickson T. W. and Eckles C. H., J. Dairy Sci., 10, 87, 1927.
162. György P. and Gottlieb K., Klin. Wochschr., 2, 1302, 1923.
163. Hill L., Proc. Roy. Soc. (Lond.). B. 102, 119, 1927.
164. Holmes A. D., Wyman E. T., Smith L. W. and Pigott M. G., Am. J. Diseases. Childr., 36, 952, 1928.
165. Honeywell H. E. and Dutcher R. A., Pennsylvania Agr. Exp. Sta. Bull., 213, 5, 1927.
166. Ishido, Biochem. Z., 137, 184, 1923.
167. Kramer B. and Boone F. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 20, 87, 1922.
168. Kramer B., Casparis H. and Howland J., Am. J. Diseases. Childr. 24, 20, 1922.
169. Levinsohn S. H., Am. J. Diseases. Childr. 34, 955, 1927.
170. Mayerson H. S., Gunter L. and Laurens H. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 22, 469, 1925.
171. Maynard L. A., Goldberg S. A. and Miller R. C., J. Biol. Chem., 65, 643, 1925.
172. Mercer E. W. and Tozer F. H. W. P., J. Ministry Agr., 34, 624, 1927.
173. Mitchell H. S. and Johnson F., Am. J. Physiol., 72, 143, 1925.
174. Moritz A. R., J. Biol. Chem., 64, 81, 1925.
175. Murray J. M. and Little C. C., Maine Agr. Exp. Sta. Bull., 320, 141, 1924.
176. Nelson E. M. and Steenbock H., Am. J. Physiol., 73, 341, 1925.
177. Powers G. F., Park E. A., Shipley P. G., McCollum E. V. and Simmonds N., J. Am. Med. Ass., 78, 159, 1922.
178. Powers G. F., Park E. A., Shipley P. G., McCollum E. V. and Simmonds N., Bull. Johns Hopkins Hosp., 33, 125, 1922.

179. Tisdall F. F. and Brown A., Am. J. Diseases. Childr., 34, 721, 1927; 36, 734, 1928.
180. Tisdall F. F. and Brown A., Am. J. Diseases. Childr., 34, 737, 1927.
181. Tisdall F. F. and Brown A., Am. J. Diseases. Childr., 34, 742, 1927.
182. Tisdall F. F. and Brown A., J. Am. Med. Ass., 92, 860, 1929.
183. Wilder T. S. and Vack C., Am. J. Diseases. Childr., 39, 930, 1930.
184. Wyman E. T., Drinker P. and MacKenzie K. H., Am. J. Diseases. Childr., 39, 969, 1930.
185. Wyman E. T., Drinker P. and MacKenzie K. H., Am. J. Diseases. Childr., 37, 473, 1929.
186. Wyman E. T., and Weymuller C. A., J. Am. Med. Ass., 83, 1479, 1924.
187. Young C. H., Nature, 123, 47, 1929.
188. Hess A. F. and Weinstock M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 22, 5, 1924.
189. Hess A. F. and Weinstock M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 22, 6, 1924.
190. Hess A. F. and Weinstock M., J. Am. Med. Ass., 83, 1558, 1924.
191. Hess A. F. and Weinstock M., J. Biol. Chem., 62, 301, 1924.
192. Hess A. F. and Weinstock M., J. Biol. Chem., 63, 297, 1925.
193. Steenbock H. and Black A., J. Biol. Chem., 61, 405, 1924.
194. Steenbock H. and Black A., J. Biol. Chem., 64, 263, 1925.
195. Hess A. F., Weinstock M. and Helman D., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 22, 76, 1924.
196. Hess A. F., Weinstock M. and Helman D., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 22, 227, 1925.
197. Hess A. F., Weinstock M. and Helman D., J. Biol. Chem., 63, 305, 1925.
198. Coward K. H., Lancet, II, 1090, 1929.
199. Cowell S. J., Brit. Med. J., No 3352, 594, 1925.
200. Daniels A. L. and Broocks L. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 24, 971, 1927.
201. Daniels A. L. and Jordan D. P., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 26, 453, 1929.
202. Daniels A. L., Pyle S. I. and Brooks L., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 23, 821, 1926.
203. Daniels A. L., Stearns G. and Hutton M. K., Am. J. Diseases. Childr. 37, 296, 1929.
204. De Sanctis A. D., Ashton L. O. and Stringfield O. L., Arch. Pediatrics, 46, 297, 1929.
205. Dorcas M. J., Food Indus., 1, 504, 1929.
206. Duther R. A., Penn. Agr. Exp. Sta. Bull., 196, 4, 1925.
207. Duther R. A. Creighton, M. and Rothrock H. A., J. Biol. Chem., 66, 401, 1925.
208. Duther R. A. and Kruger J. H., J. Biol. Chem., 42, 301, 1926.
209. Eddy W. H., Arch. Pediatrics, 44, 320, 1927.
210. Gillern K., Hussa V. und Schirman' n M. A., Wien. Med. Wochschr., 78, 793, 1928.
211. Goldblatt H. and Moritz A. R., J. Biol. Chem., 71, 127, 1926.
212. Gowen J. W., Murray J. M., Gooch M. E. and Ames F. B., Science, 63, 97, 1926.
213. Hart E. B., Steenbock H., Kline O. L. and Humphrey G. C., J. Biol. Chem., 86, 145, 1930.
214. Hart M., Tourtelotte D. and Heyl F. W., J. Biol. Chem., 76, 143, 1928.
215. Hess A. F., J. Am. Med. Ass., 84, 1033, 1925.
216. Hess A. F., J. Am. Med. Ass., 84, 1910, 1925.

217. Hess A. F., Weinstock M. and Sherman E., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 23, 636, 1926.
218. Hess A. F., Weinstock M. and Sherman E., J. Am. Med. Ass., 88, 24, 1927.
219. Hume E. M., Smith H. H. and Smedley-Mac-Lean I., Biochem. J., 22, 27, 1928.
220. Izume S., Yoshimaru Y. and Komatsubara I., J Biochem., 10, 177, 1928.
221. Kirsch W., Biochem. Z., 196, 294, 1928.
222. Kon S. K. and Moore T., Lancet, I, 794, 1930.
223. Kramer B., Am. J. Diseases. Childr., 30, 195, 1925.
224. Luce E. M., Biochem. J., 18, 716, 1924.
225. Luce E. M., Biochem. J., 18, 1279, 1924.
226. MacKay H. M. M. and Shaw H. F., Brit. Med. J., No 3373, 344, 1925.
227. MacKay H. M. M. and Shaw H. F., Lancet, I, 8, 1926.
228. Nabarro D. and Hickman J. O., Lancet, I, 127, 1929.
229. Peacock P. R., Lancet, II, 328, 1926.
230. Rohr F. und Schultz O., Klin. Wochschr., 6, 848, 1927.
231. Rosenheim O. and Webster T. A., Biochem. J., 20, 1340, 1926.
232. Schoedel J., Münch. med. Wochschr., 75, 644, 1928.
233. Steenbock H., Black A. and Thomas B. H., J. Biol. Chem., 85, 585, 1930.
234. Steenbock H. and Daniels A. L., J. Am. Med. Ass., 84, 1093, 1925.
235. Steenbock H., Hart E. B., Hanning F. and Humphrey G. C., J. Biol. Chem., 88, 197, 1930.
236. Steenbock H., Rüsing B., Black A. and Thomas B., J. Am. Med. Ass., 13, 1868, 1929.
237. Supplee G. C. and Dow O. D., J. Biol. Chem., 73, 617, 1927.
238. Supplee G. C. and Dow O. D., Am. J. Diseases. Childr., 34, 364, 1927.
239. Tisdall F. F. and Brown A., J. Am. Med. Ass., 94, 854, 1930.
240. Watson C. and Finlay T. Y., Lancet, II, 704, 1929.
241. Wyman E. T., Holmes A. D., Smith L. W., Stockberger D. C. and Pigott M. G., Boston Med. Surg. J., 195, 525, 1926.
242. Wyman E. T., Holmes A. D., Smith L. W., Stockberger D. C. and Pigott M. G., Am. J. Diseases. Childr. 34, 753, 1927.
243. Hess A. F. and Weinstock M., J. Biol. Chem., 64, 181, 1925.
244. Macht D. I., Bell F. K. and Elvers C. F., Am. J. Physiol., 76, 210, 1925.
245. Macht D. I., Anderson W. T. and Bell F. K., J. Am. Med. Ass., 90, 161, 1928.
246. Hume E. M., Lucas N. S. and Smith H. H., Biochem. J., 21, 362, 1927.
247. Anderson W. T. and Macht D. I., Am. J. Physiol., 86, 320, 1928.
248. Bachem A., Am. J. Physiol., 91, 58, 1929.
249. Bachem A. and Kung J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 25, 456, 1928.
250. Hill L., Brit. J. Actinotherapy, 3, 147, 1928.
251. Latzke A., Am. J. Hyg., 9, 629, 1929.
252. Hess A. F., Weinstock M. and Sherman E., J. Biol. Chem., 66, 145, 1925.
253. Hess A. F., Weinstock M. and Sherman E., J. Biol. Chem., 67, 413, 1926.
254. Hess A. F., Weinstock M. and Sherman E., J. Biol. Chem., 70, 123, 1926.
255. Schlutz F. W. and Morse M., Am. J. Diseases. Childr., 30, 199, 1925.
256. Pohl R., Naturwissensch. 15, 433, 1927.
257. Pohl R., Nach. Ges. Wiss. Göttingen Math.-Physik. Klasse, 2, 185, 1927.
258. Hess A. F. and Windaus A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 24, 171, 1926.

259. Hess A. F. and Windaus A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 24, 369, 1927.
260. Hess A. F. and Windaus A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 24, 461, 1927.
261. Rosenheim O. and Webster T. A., Biochem. J., 20, 537, 1926.
262. Rosenheim O. and Webster T. A., Biochem. J., 21, 127, 1927.
263. Rosenheim O. and Webster T. A., Lancet, I, 306, 1927.
264. Rosenheim O. and Webster T. A., Biochem. J., 21, 389, 1927.
265. Rosenheim O. and Webster T. A., Lancet, II, 662, 1927.
266. Rosenheim O. and Webster T. A., Biochem. J., 22, 762, 1928.
267. Bills C. E., J. Biol. Chem. 66, 451, 1925.
268. Bills C. E., J. Biol. Chem., 67, 753, 1926.
269. Bills C. E. and McDonald F. G., J. Biol. Chem., 72, 13, 1927.
270. Hottinger A., Klin. Wochschr., 5, 2061, 1926.
271. Jendrassik A. und Keményffy A. G., Biochem. Z., 189, 180, 1927.
272. Koch E. M., Koch F. C. and Lemon H. B., J. Biol. Chem., 85, 159, 1929.
273. Nitzescu I. I., Popoviciu G. et Denes-Goetz J., Bull. Soc. chim. biol., 9, 126, 1927.
274. Parsons L. G., Brit. Med. J., No 3403, 519, 1926.
275. Rousseau E., C. R. Soc. Biol., (Paris) 99, 1844, 1928.
276. Shear M. J. and Kramer B., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 24, 48, 1926.
277. Shear M. J. and Kramer B., J. Biol. Chem., 71, 213, 1926.
278. Aidin R., Lancet, I, 229, 1928.
279. Askew F. A., Bourdillon R. B., Bruce H. M., Jenkins R. G. and Webster T. A., Proc. Roy. Soc. (London). B. 107, 91, 1927.
280. Barnes D. J., Brady M. J. and James E. M., Am. J. Diseases. Childr. 39, 45, 1930.
281. Bills C. E. and Honeywell E. M., J. Biol. Chem., 80, 15, 1928.
282. Bills C. E., Honeywell E. M. and Cox W. M. Jr., J. Biol. Chem., 80, 557, 1928.
283. Bills C. E., Honeywell E. M., Cox W. M., Jr., and Wierick A. M., Am. J. Physiol., 90, 286, 1929.
284. Cowell S. J., Brit. Med. J., No 3522; 5, 1928.
285. Greenbaum F. R., Am. J. Pharm., 101, 417, 1929.
286. Karelitz S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 25, 576, 1928.
287. Knudson A. and Moore C. N., J. Biol. Chem., 78, XIX, 1928.
288. Knudson A. and Moore C. N., J. Biol. Chem., 81, 49, 1929.
289. Lasch W. und Behrens A., Deutsch. med. Wochschr., 53, 1552, 1927.
290. Levadity C. et Pol L. Y., Presse Med., 38, 168, 1930.
291. Pfannensteil W., Lancet, II, 845, 1928.
292. Pfannensteil W., Münch. med. Wochschr., 75, 1113, 1928.
293. Pringle E. F., Lancet, II, 1237, 1928.
294. Reed C. I. and Thacker E. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 28, 187, 1929.
295. Rosenheim O. and Adam N. K., Proc. Roy. Soc. (London), B. 105, 422, 1929.
296. Shohl A. T., Bennett H. B. and Weed K. L., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 25, 551, 1928.
297. Sobel J. and Claman J., Arch. Pediatrics, 46, 1, 1929.
298. Stolk D. van, Dureuil E. et Heudebert., C. R. Acad. Sci. (Paris), 187, 854, 1929.
299. Urechia C. J. et Popoviciu G., C. R. Soc. biol. (Paris), 98, 405, 1927.
300. Webster T. A. and Bourdillon R. B., Biochem. J., 22, 1223, 1928.
301. Wilkes E. T., Follett D. W. and Marples E., Am. J. Diseases. Childr., 37, 483, 1929.

302. Win
303. Win
304. Klasse
305. Win
306. Ges. Wis
307. Hess
308. Bund
309. Cald
310. Clar
311. Luce
312. Pfund
313. Pfund
314. Wind
315. Reer
316. Wind
317. Wind
318. Wind
319. Bourdi
320. Webster T. A.,
321. Windau
322. Setz P., Z
323. Askew
324. Askew F
325. Askew F
326. Windaus
327. Windaus
328. Harris R
329. Reerink
330. Windaus
331. Brockman
332. Windaus
333. Rosenber
334. Windaus
335. Windaus
336. Fernholz
337. Fernholz
338. Ruigh W
339. Grab W

302. Windaus A., Chem. Z., 51, 113, 1927.
303. Windaus A. und Hess A., Nachr. Ges. Wiss. Göttingen Math. Physik. Klasse, 2, 175, 1926.
304. Windaus A. und Linsert O., Lieb. Ann., 465, 148, 1928.
305. Windaus A., Westphal K., Weider F. V. und Rygh O., Nachr. Ges. Wiss. Göttingen Math.-Physik. Klasse, 45, 1929.
306. Hess A. F. and Weinstock M., J. Biol. Chem., 64, 193, 1925.
307. Bundesen H. N., Lemon H. B., Falk I. S. and Coade E. N., J. Am. Med. Ass., 89, 187, 1927.
308. Caldwell G. W. and Dennett R. H., J. Am. Med. Ass., 92, 2088, 1929.
309. Clark J. H., Science, 68, 165, 1928.
310. Luce E. M., J. Biol. Chem., 71, 187, 1926.
311. Pfund A. H., Bull. Johns Hopkins Hosp., 40, 228, 1927.
312. Pfund A. H., J. Am. Med. Ass., 91, 18, 1928.
313. Windaus A., Chimie et Industrie, 40, 835, 1938.
314. Reerink E. H. and van Wijk A., Biochem. J., 23, 1294, 1929.
315. Reerink E. H. and van Wijk A., Biochem. J., 25, 1001, 1931.
316. Windaus A. und Lüttringhaus A., Lieb. Ann., 481, 126, 1930.
317. Windaus A. und Lüttringhaus A., Z. Physiol. Chem., 203, 70, 1931.
318. Windaus A. und Lüttringhaus A., Lieb. Ann., 481, 119, 1932.
319. Bourdillon R. B., Fischmann C., Jenkins R. G. and Webster T. A., Proc. Roy. Soc. (London), B. 104, 561, 1929.
320. Windaus A., Dithmar K. und Fernholz E., Lieb. Ann., 493, 259, 1932.
321. Windaus A., Werder F. und Lüttringhaus A., Lieb. Ann., 499, 188, 1932.
322. Setz P., Z. Physiol. Chem., 215, 183, 1933.
323. Askew F. A., Angus T. S., Bourdillon R. B. and Webster T. A., Proc. Roy. Soc. (London), B. 107, 76, 91, 1930.
324. Askew F. A., Angus T. S., Bourdillon R. B. and Webster T. A., Proc. Roy. Soc. (London), B. 108, 340, 1931.
325. Askew F. A., Angus T. S., Bourdillon R. B. and Webster T. A., Proc. Roy. Soc. (London), B. 109, 488, 1932.
326. Windaus A., Lüttringhaus A. und Deppe M., Lieb. Ann., 489, 252, 1931.
327. Windaus A., Linsert O., Lüttringhaus A. und Weidlich G., Lieb. Ann., 492, 226, 1932.
328. Harris R. S., Bunker J. W. M. and Mosher L. M., J. Am. Chem. Soc., 60, 2579, 1938.
329. Reerink E. H. und van Wijk A., Strahlentherap., 40, 728, 1931.
330. Windaus A., v. Werder F. und Gschaidner B., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 65, 1106, 1932.
331. Brockmann H., Ergebn. Vitamin- und Hormon-Forsch., 2, 55, 1939.
332. Windaus A. und Lüttringhaus A., Deutsche Med. Wochschr., 58, 1669, 1932.
333. Rosenberg H. R., Chemistry and physiology of the vitamins. Interscience publishers N. Y., 1945.
334. Windaus A. und Bock F., Z. Physiol. Chem., 250, 258, 1937.
335. Windaus A. und Trautman G., Z. Physiol. Chem., 247, 185, 1937.
336. Fernholz E. and MacPhillamy H. B., J. Am. Chem. Soc., 63, 1155, 1941.
337. Fernholz E. and Ruigh W. L., J. Am. Chem. Soc., 63, 1157, 1941.
338. Ruigh W. L., J. Am. Chem. Soc., 64, 1900, 1942.
339. Grab W., Z. Physiol. Chem., 243, 63, 1936.

340. Coilleau R., Ann. Inst. Pasteur, 59, 137, 1937.
341. Prickett P. S. and Massengale O. N., J. Infect. Dis., 49, 297, 1931.
342. Graeves J. E., J. Bact., 30, 143, 1935.
343. Sonderhoff R. und Thomas H., Lieb. Ann., 530, 195, 1937.
344. Maguigan W. H. and Walker E., Biochem. J., 34, 804, 1940.
345. Tanret C., C. R. Acad. Sci. (Paris), 108, 98, 1889.
346. Tanret C., Ann. chim. phys., 20, 289, 1890.
347. Tanret C., C. R. Acad. Sci. (Paris), 147, 75, 1908.
348. Tanret C., Ann. chim. phys., 15, 313, 1908.
349. Windaus A., Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-Physik. Klasse, III, 185, 1936.
350. Schopfer W. H., Plants and Vitamins. Chronica Botanica Comp., U.S.A., 1943.
351. Darbi H. H. and Clarke H. T., Science, 85, 318, 1937.
352. Schönheimer R., v. Behring H., Hummel R. und Schindler L., Z. Physiol. Chem., 192, 73, 1930.
353. Schönheimer R., v. Behring H., Hummel R. und Schindler L., Naturwissensch., 18, 156, 1936.
354. Steenbock H., Hart E. B., Elvehjem C. A. and Kletzien W. F., J. Biol. Chem., 66, 425, 1925.
355. Knapp A. W. and Coward K. H., Analyst., 59, 474, 1934.
356. Bills C. E., Physiol. Rev., 15, 13, 1935.
357. Bills C. E., J. Biol. Chem., 72, 751, 1927.
358. Leigh-Clare J. L., Biochem. J., 21, 725, 1927.
359. Belloc G., Fabre R. et Simmonet H., C. R. Acad. Sci (Paris), 191, 160, 1930.
360. Copping A., Biochem. J., 28, 1516, 1934.
361. Drummond J. C. and Gunter L., Nature, 126, 398, 1930.
362. Leigh-Clare J. L., Biochem. J., 21, 368, 1927.
363. Bills C. E., McDonald F. G., Massengale O. N., Imboden M., Holl H., Herbert W. O. and Walimeger J. C., J. Biol. Chem., 109, 7, 1935.
364. Ward J. F., Chemist and Druggist, 267, 1936.
365. Mai H., Abhandl. aus der Kinderheilkunde und ihren Grenzgeb., 1937, H. 45.
366. Campion J. E., Henry K. M., Kon S. K. and Mackintosh J., Biochem. J., 31, 81, 1937.
367. Bechtel H. E. and Hoppert C. A., J. Nutrition, 11, 537, 1936.
368. Devaney G. M., Munsell H. E. and Titus H. W., Poultry Sci., 12, 215, 1933.
369. Memorandum of the International Standard for vitamin D and its Application. League of Nations, March 1935, No 30.
370. Hess A. F., Bills C. E., Weinstock M., Honeywell E. and Rivkin H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 25, 652, 1928.
371. Самохвалова Г. В., ДАН, 24, 629, 1939.
372. Henry K. M. and Kon S. K., Biochem. J., 36, 456, 1942.
373. Doyle L. P., Science, 61, 118, 1925.
374. Doyle L. P., Poultry Sci., 4, 146, 1925.
375. Nonidez J. F. and Goodale H. D., Am. J. Anat., 38, 319, 1927.
376. Higgins G. M. and Sheard C., Science, 67, 536, 1928; Am. J. Physiol., 85, 299, 1928; Higgins G. M., Foster W. L. and Sheard C., Am. J. Physiol., 94, 84, 1930.
377. Hamilton B. and Schwartz C., J. Clin. Investig., 11, 817, 1932.
378. Hess A. F., Weinstock M. and Rivkin H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 26, 555, 1929; 27, 298, 1930.
379. Shelling D. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 208, 1931; J. Biol. Chem., 96, 1932.
380. Pappenheimer A. M., J. Exp. Med., 52, 805, 1930.

381. Mor...
382. Drun...
383. Harr...
384. Nico...
385. Romi...
386. Hess...
387. Dols...
388. Dols...
389. Cohn...
390. Hess...
391. Fisch...
392. Morga...
393. Shimo...
394. Bacha...
395. Winda...
396. Holtz...
397. v. Werd...
398. Albrig...
399. Shohl A...
400. Correll...
401. Harris...
402. Brockm...
403. Brockm...
404. Brockm...
405. Morgan...
406. Skelly V...
407. Rupel I...
408. Gullike...
409. Techn. Bul...
410. Ungley...
411. Kreitm...
412. Morgan...
413. Morgan...
414. Morgan...
415. Harnap...
416. Harnap...
417. Vollme...
418. Zelson C...

381. Morgan A. F. and Garrison E. A., J. Biol. Chem. 85, 687, 1930.
382. Drummond J. C., Biochem. J., 20, 1929, 1926.
383. Harris L. J. and Innes J.R.M., Biochem J., 25, 367, 1931.
384. Nicolaysen R., Biochem. J., 31, 101; 107; 122, 1937.
385. Rominger E., Ergebn. Vitamin- und Hormonforsch., 2, 104, 1939.
386. Hess A. F., J. Am. Med. Ass., 91, 783, 1928.
387. Dols M. J. L., Jansen B.C.P., Sizoo G. J. and de Vries J., Nature, 139, 1068, 1937.
388. Dols M. J. L., Jansen B. C. P., Sizoo G. J. and van der Maas G. J., Nature, 142, 953, 1938.
389. Cohn W. E. and Greenberg D. M., J. Biol. Chem., 130, 625, 1939.
390. Hess A. F., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 26, 199, 1928.
391. Fischmann C. F., Arch. Zellforsch., 19, 211, 1937.
392. Morgareidge K. and Manley M. L., J. Nutrition, 18, 11, 1939.
393. Shimotori N. and Morgan A. F., J. Biol. Chem., 147, 201, 1943.
394. Bacharach A., Nature, 138, 387, 1936.
395. Windaus A. und Rygh O., Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math-physik. Klasse, III, 202, 1928.
396. Holtz F., und Schreiber E., Z. Physiol. Chem., 191, 1, 1930.
397. v. Werder F., Z. physiol. Chem., 260, 119, 1930.
398. Albright F., Blomberg E., Drake T. and Sulko-
witch H. W., J. Clin. Investig., 17, 317, 1938.
399. Shohl A. T. and Farber S., J. Nutrition, 21, 147, 1941.
400. Correll J. T. and Wise E. C., J. Nutrition, 23, 217, 1942.
401. Harrison H. E. and Harrison H. C., Am. J. Physiol., 137, 171, 1942.
402. Brockmann H., Z. Physiol. Chem., 245, 96, 1937.
403. Brockmann H. und Busse A., Z. Physiol. Chem., 249, 176, 1937.
404. Brockmann H. und Busse A., Z. Physiol. Chem., 256, 252, 1938.
405. Morgan A. F., North. Am. Vet., 21, 462, 1940.
406. Skelly W. C., N. Y. Exp. Sta. Bull., 661, 1939.
407. Rupel I. W., Bohstedt G. and Hart E. B., Wisconsin Exp.
Sta. Res. Bull., 115, 1933.
408. Gulliken T. W., Palmer L. S. and Boyd W. L., Minnesota
Agr. Sta. Techn. Bull., 105, 1935.
409. Kinter J. H. and Holt R. L., Philippine J. Sci., 49, 1, 1932. Цит.
no 333.
410. Ungley C. C., Proc. Nutrit. Soc., 1, 51, 1944.
411. Kreitmair H. und Moll T., Münch. Med. Wochschr., 75, 637,
1928.
412. Morgan A. F., Hendricks J. B. and Freyta R. M.,
Proc. Am. Soc. Biol. Chem., 1941, XCII.
413. Morgan A. F., Shimotori N. and Hendricks J. B., J.
Biol. Chem. 134, 761, 1940.
414. Morgan A. F., and Shimotori N., J. Biol. Chem., 147, 189,
1943.
415. Harnapp G. O., Monatschr. Kinderh., 66, 318, 1936.
416. Harnapp G. O., Deutsch. med. Wochschr., 64, 1835, 1937; 65, 1414,
1939.
417. Vollmer H., J. Pediatr., 14, 491, 1939; 16, 419, 1940. Am. Dis.
Childr., 57, 343, 1939.
418. Zelson C., J. Pediatr., 17, 73, 1940.

ГЛАВА XVIII

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Группа витаминов E

(Синонимы: витамин E, витамин плодовитости, витамин размножения, токоферол)

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИНОВ E

Осборном и Менделем (1, 2) была введена в употребление искусственная «стандартная казеиновая диета» для экспериментального изучения факторов питания животных. Авторы отметили в 1919 г. что «животные, вскормленные на искусственной пище, энергично росли до зрелых размеров, но, за редким исключением, они были стерильны».

Аллен (3) изучил половые железы таких бесплодных самцов и установил, что в семенниках все зародышевые элементы претерпели полную дегенерацию.

В 1922 г. Ивенс и Бишоп (4, 5) опубликовали первое сообщение о результатах изучения бесплодия, возникающего у животных, воспитанных на искусственной диете, предложенной Осборном и Менделем.

Авторы употребляли основной рацион, составленный из казеина (18%), маисового крахмала (54%), свиного топленого сала (15%), с добавлением сливочного масла (9%) и солевой смеси Маккол-лема № 185 (4%). Кроме того, каждая из подопытных крыс получала отдельно по 0,4—0,6 г сухих пивных дрожжей в сутки.

Возникающее на этой пище бесплодие у самок крыс несомненно являлось болезнью пищевой недостаточности, так как могло быть быстро излечено изменением пищевого режима. Это бесплодие имело весьма характерные признаки, среди которых главным и специфическим явлением было сохранение нормального полового цикла, с регулярно совершающимися овуляциями, нормальным оплодотворением и имплантацией развивающегося яйца, но с последующей смертью и резорбцией плода. Авторы предположили, что этот дефект был обусловлен отсутствием в пище подопытных животных антискорбутического витамина C, который, как было уже известно в то время, по данным

многих исследователей, не является необходимой частью пищевого рациона для крыс.

Чтобы проверить это предположение, в одной из серий опыта к основному рациону ежедневно добавлялся сок апельсина, а в другой серии — листья салата. Из шести беременностей у животных, получавших сок апельсина, нормально закончилась только одна, в то время как все самки, получавшие листья салата, полностью были излечены от бесплодия. Этот результат дал основание к предположению о существовании нового витамина, который был условно обозначен буквой Х или фактором против бесплодия. Для проверки гипотезы о существовании витамина против бесплодия авторы провели многочисленные опыты, в которых самки крыс вскармливались на синтетической пище Осборна и Менделя. По достижении половой зрелости животные были спарены с нормальными самцами для проверки на плодовитость. Контроль, который находился на полноценной пище, состоял из самок одного помета с подопытными животными. Было установлено, что контрольные самки более чем в 80% случаев после осеменения давали нормальный помет (у остальных 20% животных не было оплодотворения).

Во всех случаях осеменение проверялось по наличию вагинальной пробки (образующейся из секрета семенных пузырьков и простаты самца) и микроскопическим изучением вагинальных мазков на содержание сперматозоидов.

Обычно первая копуляция происходила в возрасте самок около 60 дней, когда наблюдалась первая течка. Наличие плацентации определялось по признаку Лонга и Ивенса. Этот признак заключается в том, что с 14-го по 17-й день беременности во влагалище животных появляется в незначительном количестве кровь (эритроциты). Этот феномен («плацентарный знак») имеет место у крыс во всех случаях нормальной беременности. Отсутствие плацентарного знака свидетельствует о том, что имплантация не имела места.

У подопытных и контрольных самок в надлежащий срок появлялись следы крови во влагалище, что свидетельствовало о завершении имплантации оплодотворенных яйцеклеток, но, в отличие от контрольных животных, у подопытных роды не наблюдались на 21—22-й день беременности. У них эмбрионы погибали и подвергались резорбции. В процессе изучения причин отрицательного влияния искусственной пищи на беременность, авторами было предположено, что нарушение беременности обуславливается неполноценностью белков, входящих в основной рацион. Но добавление протеина из дрожжей или замена казеина на лактоальбумин, так же как добавление к казеину цистина, не дало никакого положительного результата. Проявление бесплодия нельзя было также объяснить недостатком витаминов А и В, которые в пище содержались более чем в достаточном количестве.

Когда количество сливочного масла, входящего в искусственную диету, было повышено до 25% к общему весу пищи, наблюдалось излечение бесплодия. В то же время рыбий жир, добавленный в пищу в том же количестве, не восстанавливал плодовитости. Употребляв-

шийся в опытах рыбий жир в 11 раз был богаче витамином А, чем масло, и кроме того содержал в отличие от сливочного масла витамин В.

Следовательно, бесплодие не могло быть объяснено недостатком этих двух витаминов. Благотворное же действие избытка сливочного масла, очевидно, объяснялось содержанием в нем небольшого количества нового фактора, необходимого для плодовитости.

Новый витамин в большом количестве был найден не только в листьях салата, в которых он сохранялся даже после сушки их при температуре от 100 до 130°C, но и в зернах пшеницы, овса и в других злаках, что являлось доказательством непричастности недостатка витамина С к наблюдавшимся явлениям в эксперименте. Растворимость нового витамина в жирорастворителях лишний раз подтверждала это заключение.

Эти данные Ивенса и Бишопа о существовании нового витамина, необходимого для сохранения плодовитости, вскоре подтверждались другими работами.

Шур (6, 7), работавший в Арканзасской сельскохозяйственной экспериментальной станции, и Мэттиль с сотрудниками, работавший в Рочестерском университете (8, 9, 10), пришли к аналогичным же выводам. Шур, начавший в 1919 г. изучение значения аминокислот для функции воспроизведения, установил, что наблюдаемая у подопытных крыс стерильность не может быть предотвращена или вылечена добавлением в пищу известных витаминов, аминокислот или изменением солевого состава пищи.

В то же время Мэттиль (8), изучая питательную ценность молочной диеты, наблюдал бесплодие у крыс, питавшихся пищей, составленной только из одного молока. Он установил дегенеративные изменения в половых органах самцов крыс, вскормленных молоком с добавлением всех известных витаминов и необходимых протеинов.

Указанные авторы, на основании результатов собственных исследований, присоединились к выводам Ивенса и Бишопа о существовании нового витамина, необходимого для обеспечения плодовитости животных.

Однако имела место критика доказательств в пользу существования фактора против бесплодия, вызвавшая сдержанное отношение к признанию существования нового члена в ряду уже известных витаминов.

Многочисленные работы, посвященные этому вопросу, уже в 1928 г. полностью рассеяли сомнения относительно существования нового жирорастворимого витамина.

Впервые описание гистологического изменения половых желез самцов крыс, воспитанных на искусственной диете Осборна и Менделя, было дано Алленом в 1919 г. (3).

Первое же подробное изучение бесплодия самцов, воспитанных на пище, очищенной от витамина Е, было осуществлено Ивенсом в 1925 г. (11, 12).

Ивенс установил, что самцы крыс, воспитанные с двадцать первого дня жизни на очищенной от витамина Е пище, при наступлении половой зрелости были плодовиты. Но через некоторое время, обычно

в возрасте от 90 до 150 дней, их поражало бесплодие. Испытание производилось путем спаривания таких самцов с нормальными самками. Изучение вагинальных пробок, не более как через пять минут после их образования, позволили автору наметить несколько стадий развития бесплодия у подопытных самцов.

При гистологическом изучении семенников Е-авитаминозных крыс Ивенс и Бурр (12) нашли полную дегенерацию зародышевого эпителия.

Подробное же гистологическое изучение семенников крыс при Е-авитаминозе было проведено Масоном (13).

Согласно данным Масона, у самцов крыс, взятых на очищенную от витамина Е пищу как в молодом, так и половозрелом состоянии, наблюдается прогрессивная дегенерация зародышевого эпителия, независимо от хорошего роста и общего удовлетворительного состояния животных. Процесс дегенерации семенников автор разбил на пять последовательных стадий, последняя из которых характеризовалась полным опустошением семенных канальцев от зародышевых элементов.

Исследования физиологического действия витамина Е в дальнейшем показали, что оно связано не только с функцией половой системы. Так, Олькотт (14), Ивенс (15) и Эйнарсон и Рингстед (16) обнаружили дегенеративные изменения в поперечнополосатой мускулатуре животных, страдающих хроническим авитаминозом Е.

Кноультон и Хайнес (17) нашли, что у таких животных сила сокращения мышцы приблизительно в полтора раза ниже по сравнению с мышцей, взятой от контрольных животных, получавших масло из зародышей пшеницы.

Эйнарсон и Рингстед (16) обнаружили, что хронический недостаток витамина Е вызывает у взрослых крыс дегенерацию клеточных элементов спинного мозга, следствием чего является развитие параличей. Масло из зародышей пшеницы предохраняет от заболевания, но не излечивает его.

Перечисленные данные послужили основой к ряду клинических работ, направленных на изучение некоторых патологических явлений в нервной и мышечной системах, сходных с признаками гиповитаминоза и авитаминоза Е, вызванными искусственно у подопытных животных.

Первых значительных успехов в получении высокоактивных препаратов витамина Е добились Ивенс и Бурр (12) путем выделения неомыляемой фракции из масла зародышей пшеницы.

Полученные активные фракции растворялись в спирте, эфире, хлороформе, ацетоне, пентане, бензине, сероуглероде и не растворялись в воде и разбавленном спирте. Угол вращения: $[\alpha]_D^{180} = 7,3^\circ$ был постоянен для изучаемых фракций.

Весьма активные фракции витамина Е были получены Дремондом, Зингером и Макуолтером (18, 19).

Указанные авторы после удаления из масла зародышей пшеницы большей части стерина производили адсорбцию оставшихся веществ на окись алюминия из раствора петролейного эфира.

1935 г. И в е н с, М е р ф и, А р ч и б а л ь д и К о р н и ш (20) опубликовали новые варианты получения концентратов витамина Е. Кроме того, они сообщили добавочные данные о стабильности витамина Е.

Масло из зародышей пшеницы, простоявшее 3 года при 7° С, потеряло $\frac{2}{3}$ своей активности, в то время как хранение масла при комнатной температуре в стеклянных сосудах в вакууме обеспечивало сохранение биологической активности.

В том же году Р и а н г-Х а К и м м (21) сообщил, что ему удалось выделить фракцию из масла зародышей риса, обладавшую биологическими свойствами витамина Е. Вещество, добытое в количестве 1,5 г, имеющее, по данным автора, брутто-формулу $C_{40}H_{51}O_2$ с точкой плавления при 156° С, путем гидролиза с алкогольным раствором КОН, дало активный препарат витамина Е. Каждая из крыс, воспитанных на пище, очищенной от витамина Е, получила на 130-й день опыта этот препарат в дозе 0,5 мг. Эта единичная доза была достаточной; пять самок родили сорок крысят.

В свою очередь У е н о и сотрудники (22) в результате анализа полученных препаратов пришли к выводу, что эмпирическая формула витамина Е близка к $C_{30}H_{52}O$. Характерные полосы поглощения для витамина Е авторами были найдены около 240 и 260 мμ.

В 1936 г. И в е н с, И мерсон и И мерсон (23) опубликовали сообщение относительно выделенного ими вещества, названного α-токоферол, обладавшего свойствами витамина Е. α-Токоферол (Tocos — роды; рhеtо — производить) был получен путем гидролиза из кристаллического аллофаната, добытого из масла зародышей пшеницы. Его эмпирическая формула была установлена $C_{29}H_{50}O_2$. α-Токоферол представлял собой слегка окрашенное вязкое масло, с характерной полосой поглощения в области 298 мμ. Кристаллы аллофаната имели точку плавления при 150—160° С. Биологическая активность на авитаминозных самках проявлялась в единичной дозе, равной 3 мг.

Вскоре было установлено (24), что и другие вещества, как-то: β- и γ-токоферолы обладают биологической активностью витамина Е, но в два или три раза более низкой по сравнению с α-токоферолом.

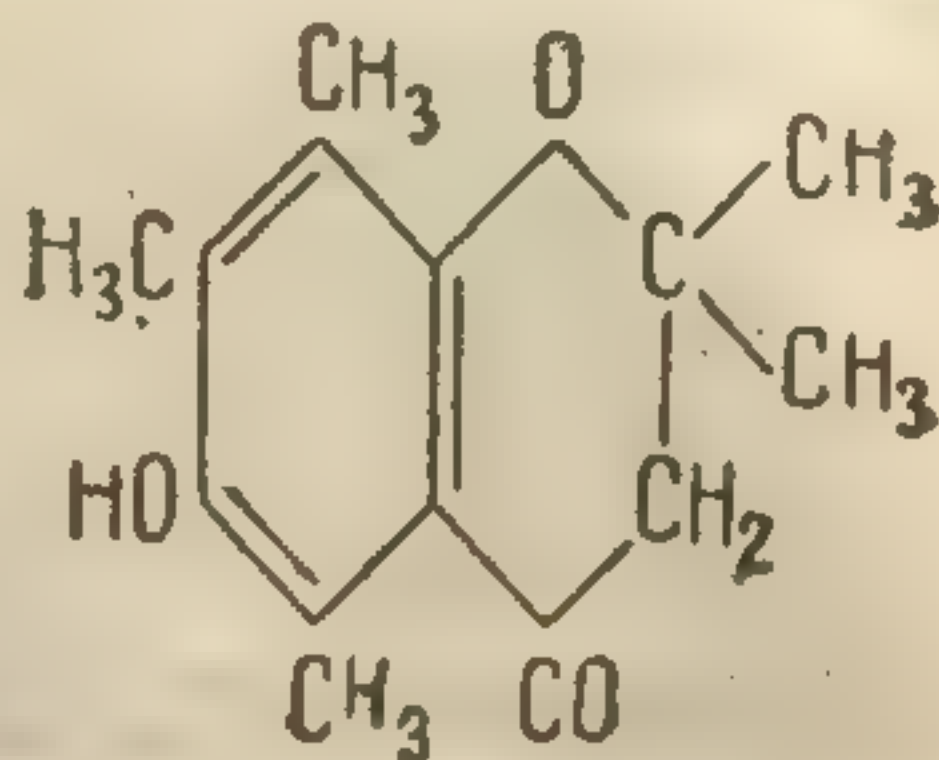
В 1937 г. Ф е р н х о л ь ц (25), на основании изучения продуктов распада α-токоферола, уточнил структурную формулу этого вещества.

В 1938 г. К а р р е р, Ф р и т ц ш е, Р и н г е р и С о л о м о н (26) сообщили о синтезе α-токоферола из триметилгидрохинона, фитилбромидом с применением хлористого цинка как катализатора.

С м и с, О н г н э д е и П р и ч а р д (27) тем же путем осуществили синтез α-токоферола из триметилгидрохинона и фитилбромидом без применения катализатора, а также из гидрохинона и фитидина.

Полученное синтетическое вещество было подвергнуто дистилляции под высоким вакуумом (10^{-6} мм). Оно представляло собой густое, вязкое, почти бесцветное масло. Анализ проб полученного синтетического α-токоферола дал показатели, почти полностью совпадающие с теоретическими расчетами. Синтетический α-токоферол, приготовленный из фитилбромидом, дал аллофанат с точкой плавления 168—170°.

Изучение же структуры α -токоферола убе-
 дило С м и с а (27), что он также является
 хромоном с двумя замещениями в α -положе-
 нии, что подтверждало в основном правиль-
 ность формулы, предложенной Фернхоль-
 цем и согласовалось с данными И о н а (28)
 о структуре этого вещества. Синтез α -токофе-
 рола и его низших гомологов был осуществлен
 также в 1938 г. Бергелем, Коппингом, Якоби, Тод-
 дом и Уворком (29).

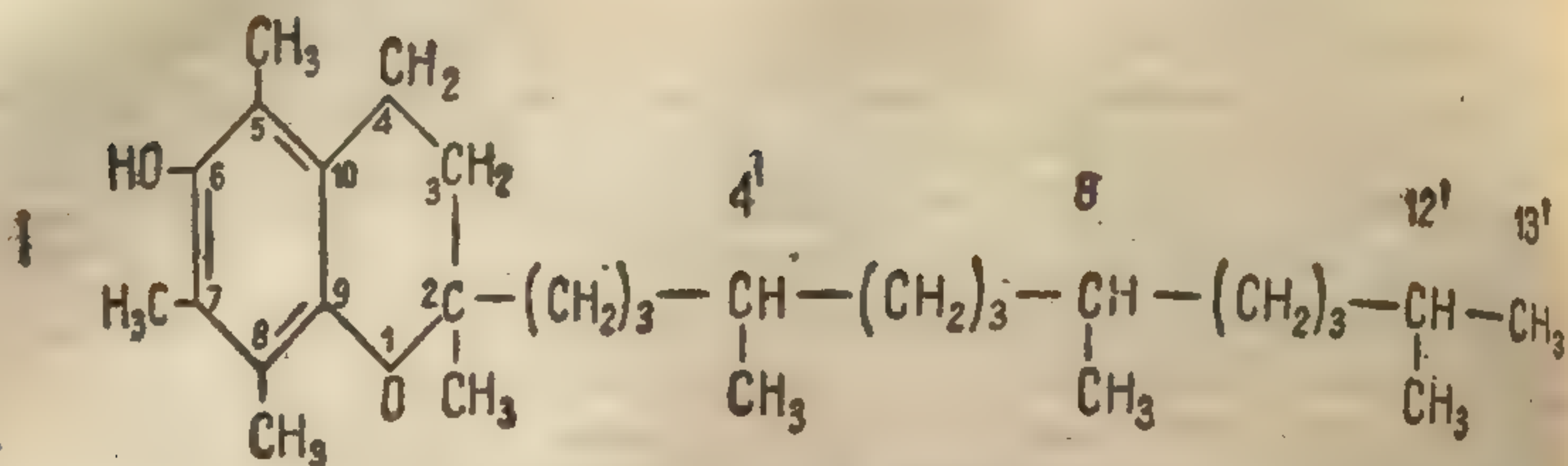


Ивенс, Имерсон и Имерсон (31) провели изучение действия синтетического α -токоферола на самцов крыс, посаженных на пищу, лишенную витамина Е, и нашли, что это вещество полностью защищает зародышевую часть семенников от проявления дегенеративных изменений.

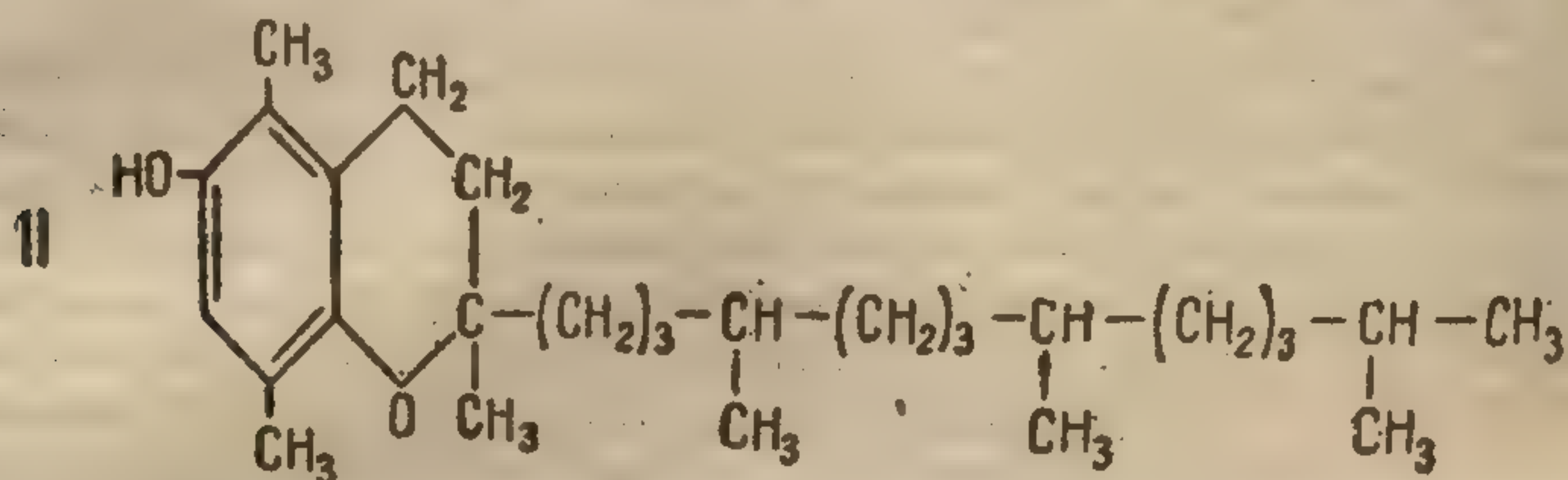
2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНОВ Е

α -токоферол,
 β -токоферол,
 γ -токоферол.

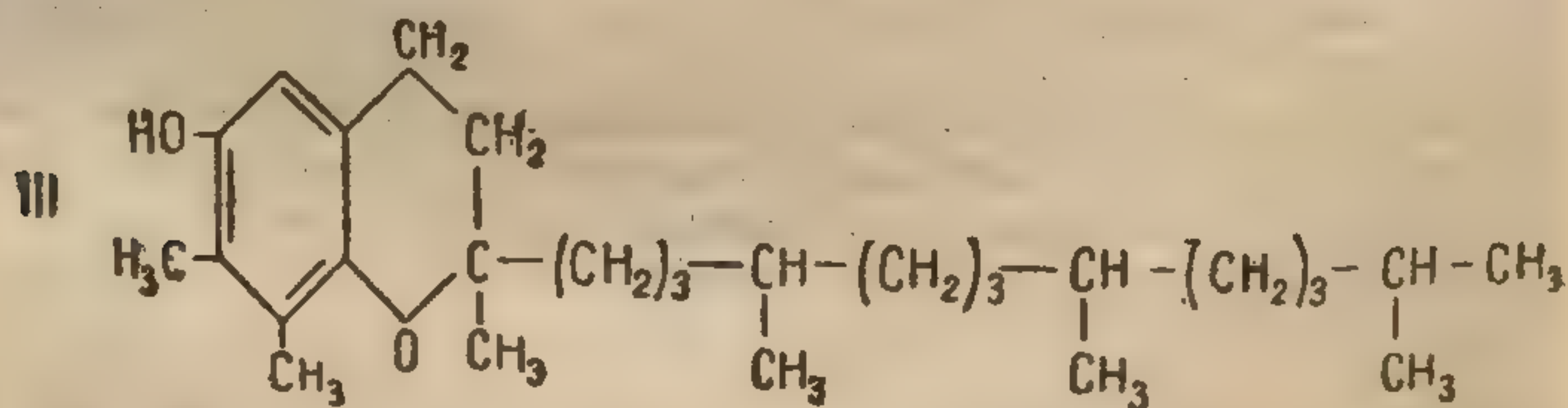
Для α -токоферола ($C_{55}H_{100}O_2$) (23) установлена следующая структурная формула (25) (1).



β -Токоферол ($C_{28}H_{48}O_2$), являясь нижним гомологом (24), отличается в своей структуре от α -формы отсутствием одной метильной группы в 7-ом положении ароматического кольца молекулы (29, 32) (II):



Второй нижший гомолог, γ -токоферол ($C_{28}H_{48}O_2$) (24) отличается также от α -токоферола только тем, что в 5-м положении углеродного атома ароматического кольца отсутствует метильная группа (29, 33) (III):



Перечисленные три биологически активные гомологи токоферола представляют собой маслообразные вещества, не растворимые в воде и хорошо растворяющиеся в органических растворителях (серном эфире, петролейном эфире, ацетоне, бензине и абсолютном спирте) (12, 13). α - и γ -Токоферолы в настоящее время получены в кристаллическом виде (262). Эфиры этих веществ получены также в кристаллическом состоянии. Токоферолы обладают специфическим спектром поглощения с максимумом в области 295 м μ (23).

Витамины Е отличаются высокой устойчивостью: нагревание до 170°C на воздухе и до 220—250°C в вакууме не лишает их биологической активности (12). Ультрафиолетовые лучи разрушают витамины Е. Щелочи не влияют заметным образом на активное вещество, в связи с чем из естественных источников витамины Е извлекаются из неомыляющейся фракции (12).

Эмульгирован
6.1 N и 20% HCl в



Рис. 40.



Рис. 41. К
микрофотографии 40 и 4
структуре не разрушал
с уксусном ангидри
и инактивирует

Эмульгирование масла, содержащего концентрат витамина Е, с 0,1 N и 20% HCl в продолжение от 20 до 34 часов при комнатной тем-

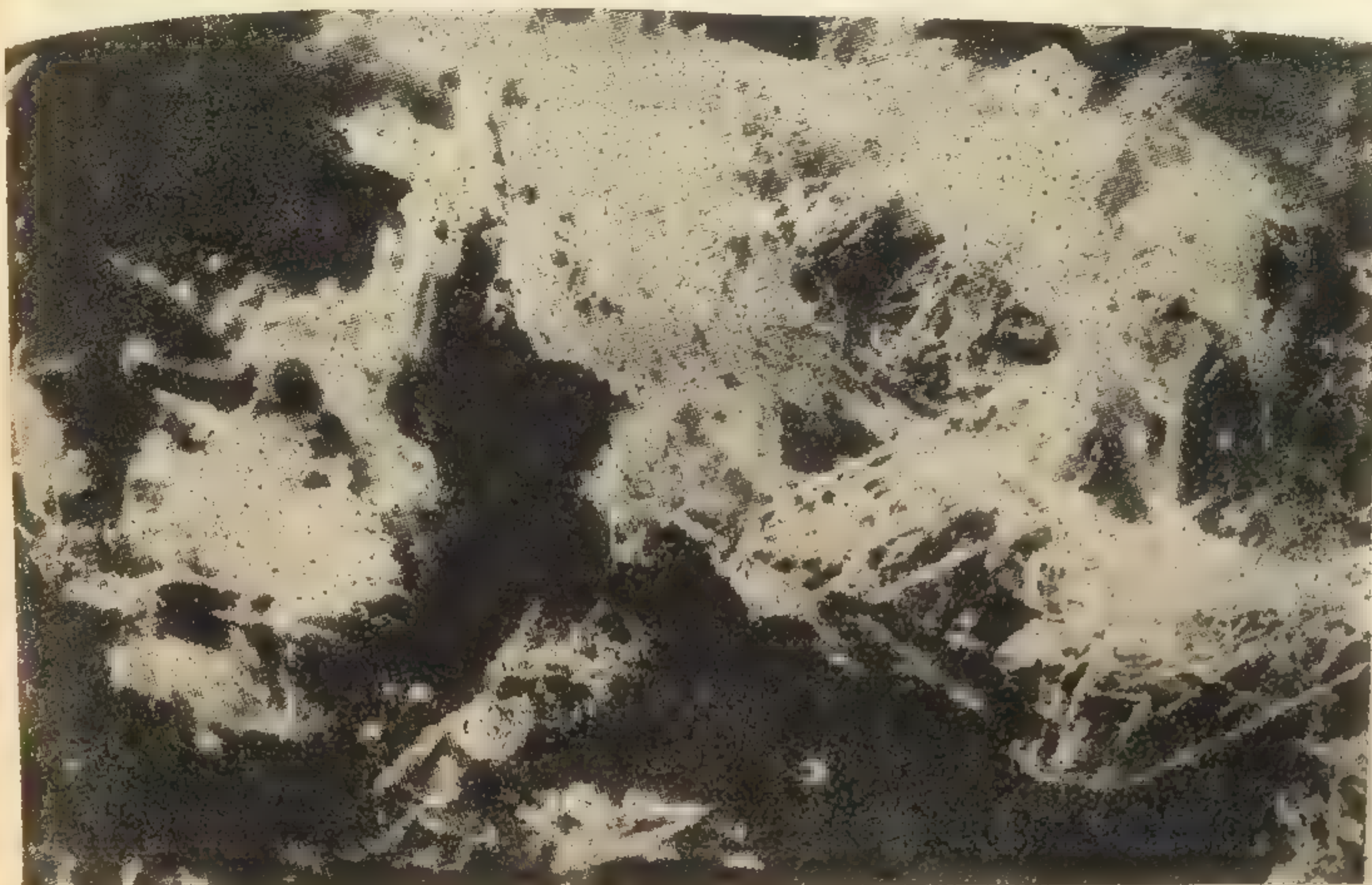


Рис. 40. Кристаллы естественного α -токоферола.

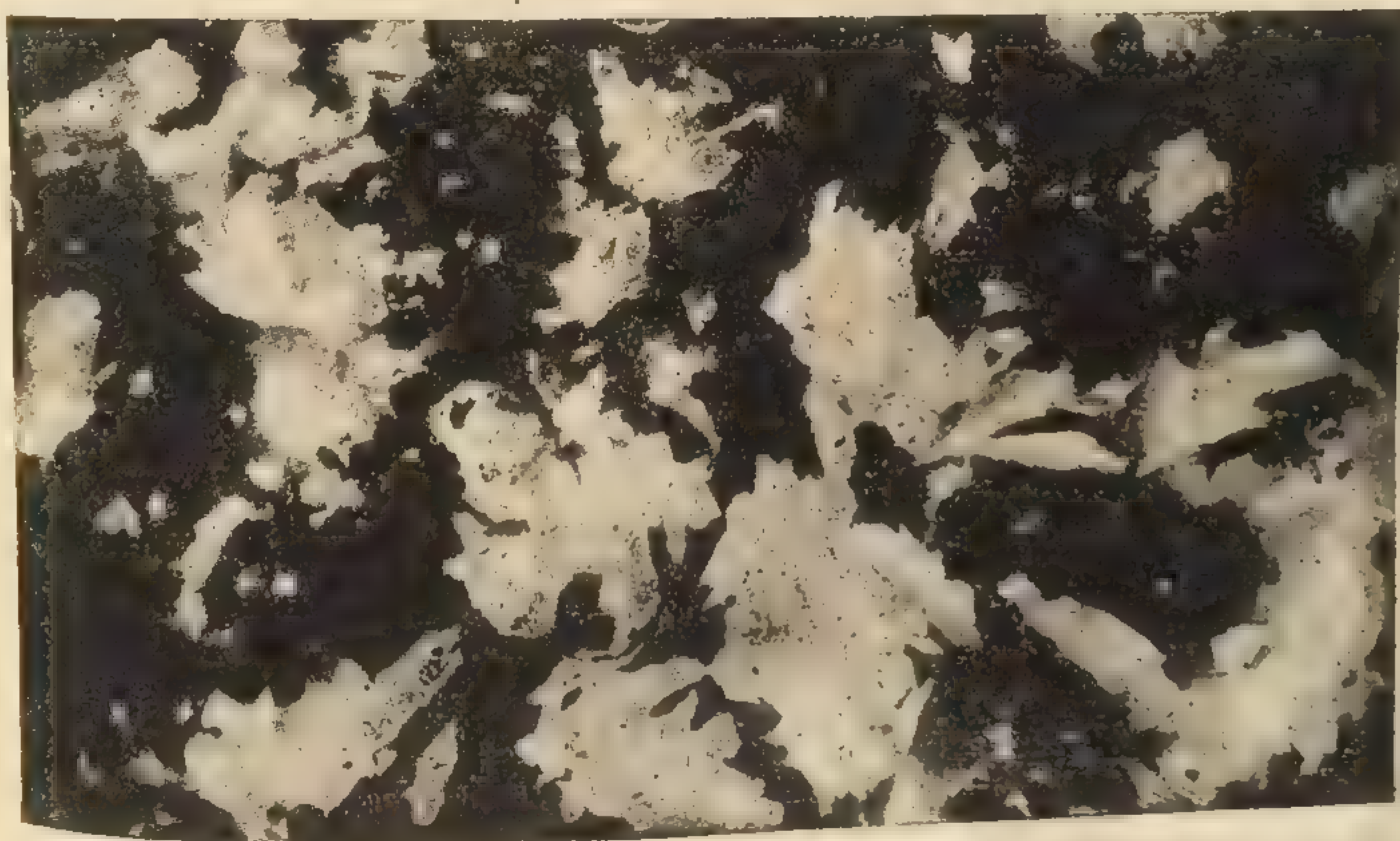


Рис. 41. Кристаллы естественного γ -токоферола.

(Микрофотографии 40 и 41 из Harris a. Thimann, Vitamins and Hormones, 1944) (1946).

температуре не разрушало tokoферoла. Кипячение препаратов витамина Е в уксусном ангидриде, так же как бромирование или окисление KMnO_4 , инактивирует витамин Е.

Все три гомолога токоферола являются мощными антиоксидантами (35). В масляных растворах в отсутствии кислорода и света витамины Е хорошо сохраняют свою биологическую активность. α -Токоферол обладает в два раза большей биологической активностью, чем β - и γ -формы (24).

3. БИОСИНТЕЗ ВИТАМИНОВ Е

Витамины Е синтезируются растениями. Токоферолы связаны главным образом с хлоропластом, где достигают концентрации до 0,08%, против 0,002%, присущих цитоплазме (на сухой вес) (36). Повидимому, в биосинтезе витаминов Е принимает участие фитол (37), производное которого — фитилбромид был использован для химического синтеза этих веществ (26). Каковы факторы, стимулирующие или угнетающие синтез токоферолов в растениях — вопрос еще совершенно не изучен.

4. СТАНДАРТЫ ВИТАМИНА Е

За интернациональный стандарт принята навеска синтетического ацетата α -токоферола, равная 1 мг, растворенная в 0,1 г оливкового масла (38). Однако степень биологической активности α -токоферола меняется от целого ряда условий и в частности от характера метода биологического испытания.

Бахарач с сотрудниками (39,40) рекомендует для этой цели использовать виргильных самок крыс. Авторы нашли, что у крыс, у которых была уже установлена Е-авитаминозная стерильность, наблюдается более часто отсутствие имплантации при последующей беременности, чем это наблюдается у виргильных животных.

Бахарач (41) также утверждает, что для восстановления плодовитости у подопытных взрослых животных требуются более высокие дозы витамина Е по сравнению с виргильными самками крыс.

Масон и Бриан (42, 45) снижали запасы витамина Е в организме молодых животных путем кормлений очищенной от витамина Е диетой самок-матерей в течение последней половины лактационного периода. По отнятии от материнской груди животные непосредственно переводились на очищенную от витамина Е пищу. При достижении половой зрелости в таких условиях первая беременность у этих самок заканчивалась резорбцией плода.

Масон (44) нашел, что лучший результат наблюдается от ординарной дозы витамина Е при выдаче препарата самкам на 8-й день после осеменения или при выдаче нескольких доз, начиная с 4-го дня после осеменения по 8-й день включительно.

О результате можно судить по состоянию матки крыс (75) на семнадцатый день беременности. Присутствие двух или более живых зародышей в матке крысы на семнадцатый день беременности является положительным ответом.

Пальмер (46) оценивает активность препаратов витамина Е по числу мест имплантации с живыми и мертвыми эмбрионами. Если

живых эмбрионов
считается активным
Готлиб,
на искусственной
количество витами
меньше, чем
Хомрич (4
жиров диеты в пе
чительно более вы
плантации и жизн
жащей жиры.
Ивенс (49) у
рационе, были мене
Е, чем крысы, пол
вления плодовитост
жащем жиры и очи
ацетата α -токоферол

5. ЕСТЕС

Подробное изуче
ния витамина Е в п
Борром (12).
Авторы установил
латука Е-авитаминоз
во всех случаях прив
листьев салата до 2,5
шок, приготовленный
листьев латука, дава
момента начала бере
шла найдена не эфф
листьев люцерны, выд
моменту Е успешно вы
рационе, нес
Чайные листья, ск
Значительные коли
Почему витами
доза от 250 до 120
Восстановление пл
Тот же эффект дал
0,5 г. Семена льна
В соке апельсина
Хлопковое

живых эмбрионов 10 или более процентов — данная доза препарата считается активной.

Готлиб, Квакенбуш и Стинбок (47) нашли, что на искусственной диете, очищенной от витамина Е и бедной жирами, количество витамина Е, необходимое для восстановления плодовитости, вдвое меньше, чем на диете богатой жирами.

Хомрич (48) также сообщил, что употребление свободной от жиров диеты в период испытания препаратов витамина Е дает значительно более высокий процент нормально развивающихся мест имплантации и жизнеспособных пометов по сравнению с диетой, содержащей жиры.

Ивенси (49) установил, что крысы, воспитанные на богатом жиром рационе, были менее чувствительны как тест-объект к дозам витамина Е, чем крысы, получавшие экстрагированную диету. Для восстановления плодовитости у самок крыс, воспитанных на рационе, содержащем жиры и очищенном от витамина Е, требуется от 1,8 до 2,7 мг ацетата α -токоферола (49).

5. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНОВ Е

Подробное изучение распространения и количественного содержания витамина Е в пищевых продуктах было проведено Ивенси и Бэрром (12).

Авторы установили, что ежедневная выдача 5 г свежих листьев латука Е-авитаминозным самкам крыс с первого дня беременности во всех случаях приводит к полному излечению. Уменьшение навески листьев салата до 2,5 г не изменило полученных результатов. Порошок, приготовленный из высушенных при температуре не выше 100° С листьев латука, давал прекрасный эффект при ежедневной выдаче с момента начала беременности в навеске от 1,5 до 0,25 г. Доза в 100 мг была найдена не эффективной. Порошок, приготовленный из сухих листьев люцерны, выдаваемый в количестве 0,6 г в день на крысу, позволил успешно выкормить на искусственном, очищенном от витамина Е рационе, несколько поколений животных, что свидетельствует о значительном уровне содержания в нем витамина Е.

Чайные листья, скормленные в большом количестве, излечивали бесплодие крысы.

Значительные количества витамина Е были найдены в зерне пшеницы. Причем витамин Е локализован в зародыше зерна. Ежедневная доза от 250 до 120 мг зародышей пшеницы давала положительный результат.

Восстановление плодовитости было получено от зародышей кукурузы, скормливаемых в дозе от 1,5 до 0,5 г ежедневно.

Тот же эффект дали семена люцерны и латука в ежедневной дозе в 0,5 г. Семена льна в той же дозировке оказались не активными.

В соке апельсина и помидор было найдено незначительное количество витамина Е.

Хлопковое масло содержит мало этого вещества. Плохим источ-

ником витамина Е являлось масло из кукурузы, которое в дозировке в 100 мг в день не излечивало бесплодия крыс и только в дозировке в 1 г давало положительный эффект.

Масло, полученное из грецкого ореха путем экстракции эфиром, в дозировке в 100 мг ежедневно не излечивало бесплодия самок. Тем же путем полученное масло из семян льна, даваемое в той же дозировке, было не активно.

Повышение содержания масла грецкого ореха в пище до 22% излечивало бесплодие самок.

Масло, полученное из рисовых отрубей, проявило слабое действие при ежедневной выдаче самкам в количестве 100 мг.

Масло, полученное из зерен ячменя путем экстракции эфиром, при ежедневной дозировке в 145 мг и масло, выделенное из овса, в дозировке 530 мг не могло излечить бесплодия самок, в то время как те же дозировки масла из семян люцерны и латука дали положительные результаты.

Хорошим источником витамина Е следует считать масло, добытое из листьев латука, проявляющее положительное действие в дозировке, равной 23 мг и выше.

Масон (50) установил, что сухой латук в 8 раз беднее витамином Е, чем свежие листья.

Было также найдено (51), что масло из бобов сои полностью предохраняет от дегенерации половые железы самцов, питающихся пищей, очищенной от витамина Е.

Масло из зародышей зерна риса содержит витамин Е в количестве, равном или даже более высоком, чем масло из зародышей пшеницы (52).

Установлено, что добавление от 20 до 25% к общему количеству очищенной от витамина Е пищи отрубей белой или желтой кукурузы, льняных и хлопковых семян, после отжатия из них масла, или листьев люцерны — вполне достаточно для обеспечения плодовитости животных. Причем между желтой и белой кукурузой нет разницы в содержании витамина Е (53).

Таким образом, имеющиеся материалы по распределению витамина Е в растительных продуктах позволяют сделать обобщающий вывод, что наиболее богатыми по содержанию витамина Е являются зеленые части указанных растений и их семена.

В связи с тем, что животный организм не синтезирует витамина Е, содержание этого вещества в продуктах животного происхождения находится в тесной зависимости от притока его с пищей. Ивенс и Бёрр (12) показали, что мышцы крыс, воспитанных на пище, очищенной от витамина Е, при скормливаниях в большом количестве бесплодным самкам не восстанавливали плодовитости, т. е. были лишены витамина Е.

В то же время мышцы крыс, воспитанных на естественной пище, излечивали бесплодие авитаминозных самок при ежедневном скормливаниях в количестве 2,5 г. Мышцы быка давали тот же эффект в ежедневной дозе, равной 5 г, в то время как свиные мышцы обладали значительно меньшей степенью активности.

Свежее бар
непосредственно
активность при
Свиной жир
тот факт, что в
как ткань пече
витамином Е. 1
ном скормливан
результата. 4,5
бесплодия тольк
ежедневном скар
ный результат, в
зненно недостато
возных самок кр
в той же дозиро
было найдено зап
семенники. За
передней доле г
скармливания в д
каковый результат
быка (12).
Коровье масло
альным содержани
следов этого вещес
В желтке курино
ительном количест
инозных крыс от
12).
Робертс (55)
исчезают после кор
тки, полученной
витамином Е, по данн
Исечение беспло
тако скормливание
витамина Е, но и п
витамина Е. Ивенс
пытат от инъекции
ежедневно, начиная
6. Биолог
На первом этапе
обладало предстан
роль, направле
животных. С
результ
что недостаток
содержанию нер

Свежее баранье сало, так же как и свежее свиное сало, взятое непосредственно из тушек убитых животных, проявило достаточную активность при ежедневной выдаче в количестве 5 г на каждую крысу.

Свиной жир — смалец лишен витамина Е. Заслуживает внимания тот факт, что внутренние органы очень бедны витамином Е. В то время как ткань печени очень богата витамином А, она сравнительно бедна витамином Е. 1,0 г печени быка или нормальной крысы при ежедневном скармливании Е-авитаминозным самкам не дает положительного результата. 4,5 г печени крыс в тех же условиях дают излечение от бесплодия только в 50% случаев. Печень быка в количестве 5 г при ежедневном скармливании дает почти во всех случаях положительный результат, в то время как та же доза печени свиньи была совершенно недостаточна для восстановления плодовитости у Е-авитаминозных самок крыс (12). Поджелудочная железа и селезенка свиньи в той же дозировке дали более удовлетворительный результат. Не было найдено запасов витамина Е в таких органах, как мозг, почки и семенники. Заметное количество витамина Е было обнаружено в передней доле гипофиза быка, излечивающей бесплодие самок при скармливании в дозах от 3—4 г и более в день. Приблизительно одинаковый результат был получен при испытании задней доли гипофиза быка (12).

Коровье масло (летнее и зимнее), обладало чрезвычайно незначительным содержанием витамина Е. В рыбьем жире не было найдено следов этого вещества (12).

В желтке куриного яйца витамин Е, повидимому, содержится в значительном количестве (53). Плацента человека излечивала Е-авитаминозных крыс от бесплодия при ежедневном скармливании от 1 до 5 г (12).

Р о б е р т о (55) утверждает, что симптомы авитаминоза Е у крыс исчезают после кормления животных небольшим количеством сыворотки, полученной из крови беременных женщин, другими словами, витамин Е, по данным этого автора, содержится в крови человека.

Излечение бесплодия Е-авитаминозных животных достигается не только скармливанием продуктов, содержащих достаточное количество витамина Е, но и путем интраперитонеальной инъекции экстрактов витамина Е. И в е н с и Б ö р р (12) получили положительный результат от инъекции масла из зародышей пшеницы, в количестве 75 мг ежедневно, начиная со дня осеменения Е-авитаминозных самок.

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНОВ Е

На первом этапе изучения биологического значения витамина Е преобладало представление, что вещество это играет узко специфическую роль, направленную только к обеспечению функции половой системы животных. Однако эта точка зрения была оставлена после опубликования результатов многочисленных исследований, показавших, что недостаток витамина Е ведет не только к бесплодию, но и к поражению нервной и мышечной системы и других органов и тканей

животного организма. Все же первыми симптомами страдания животных от недостатка витамина Е являются морфологические и функциональные нарушения в половой системе, которые были наиболее подробно изучены в экспериментах, проведенных на крысах.

Половое созревание у самки белой крысы в среднем наступает в возрасте около двух месяцев. Согласно данным Лонга и Ивенса (56), влагалище открывается у молодых самок на 72-й день их жизни (вариация в пределах от 34 до 109 дней жизни). Первая овуляция начинается около 77 дней жизни (вариация в пределах от 45 до 147 дней).

Половой цикл зрелой самки периодически совершается в среднем через каждые пять суток. Он складывается из четырех стадий, которые легко наблюдать по содержанию вагинальных мазков (57).

Стадия покоя *diöestrus* продолжается около 57 часов и характеризуется содержанием во влагалище слизи с лейкоцитами и с незначительным количеством эпителиальных клеток.

Следующая переходная стадия к течке — стадия *proöestrus* — характеризуется наличием в вагинальных мазках множества эпителиальных клеток. Лейкоцитов и слизи нет. Эта стадия продолжается около 12 часов и сменяется течкой — *öestrus*, характеризующейся содержанием во влагалище чешуек.

К концу последней стадии, длящейся около 27 часов, происходит овуляция.

Вслед за стадией *öestrus* наступает стадия *metaoöestrus*, характеризующаяся исчезновением из влагалищного содержимого чешуек и появлением зернистых клеток и лейкоцитов. Длительность этой стадии около 6 часов.

Коитус возможен только в продолжение стадии *proöestrus* и первой половины *öestrus*, когда самка находится в возбужденном состоянии. В другие стадии цикла животные не подпускают самцов, которые, в свою очередь, реагируют стремлением к коитусу только при наличии у самки указанных двух стадий функционального состояния половой системы.

После осеменения, которое можно констатировать или при помощи микроскопического изучения мазка влагалищного содержимого (присутствие сперматозоидов), или макроскопически по наличию вагинальной пробки, образующейся из секрета добавочных половых органов самца, половой цикл у самки в случае оплодотворения нарушается до конца беременности.

Процесс беременности протекает следующим образом: дробящиеся яйца на стадии 12—16 бластомер на четвертый день после осеменения выходят из фаллопиевых труб в рога матки. К началу пятого дня все яйцевые клетки поступают в рога матки (74).

До шестого дня беременности яйца находятся в свободном состоянии и только с шестого на седьмой день (58, 59) они начинают имплантироваться (образование эктоплацентарного конуса).

В связи с плацентацией (60), начиная с 13—14-го дня беременности, во влагалищной слизи у всех беременных самок появляются следы крови (эритроциты). Этот признак всегда свидетельствует о наличии беременности.



Рис. 42. Нормальный эмбрион крысы с плацентой на 21-й день развития.
(Оригинал).

Продолжительность периода беременности равна 21,5—22 дням. На 22-е сутки после осеменения белая крыса рождает в среднем 6—7 крысят (60, 61).

Менопауза наступает в возрасте 15—18 месяцев. В хороших условиях содержания и кормления половая функция может сохраняться дольше (62).

Подробное описание патологического процесса беременности при авитаминозе Е было дано И вен сом и Б ö р ром (12). По данным этих авторов, половой цикл самок, воспитанных на пище, очищенной от витамина Е, протекает без каких-либо отклонений от нормы.

В случае коитуса с нормальными самцами зачатие у них наблюдалось в том же проценте случаев (от 82 до 95%), как и у контрольных

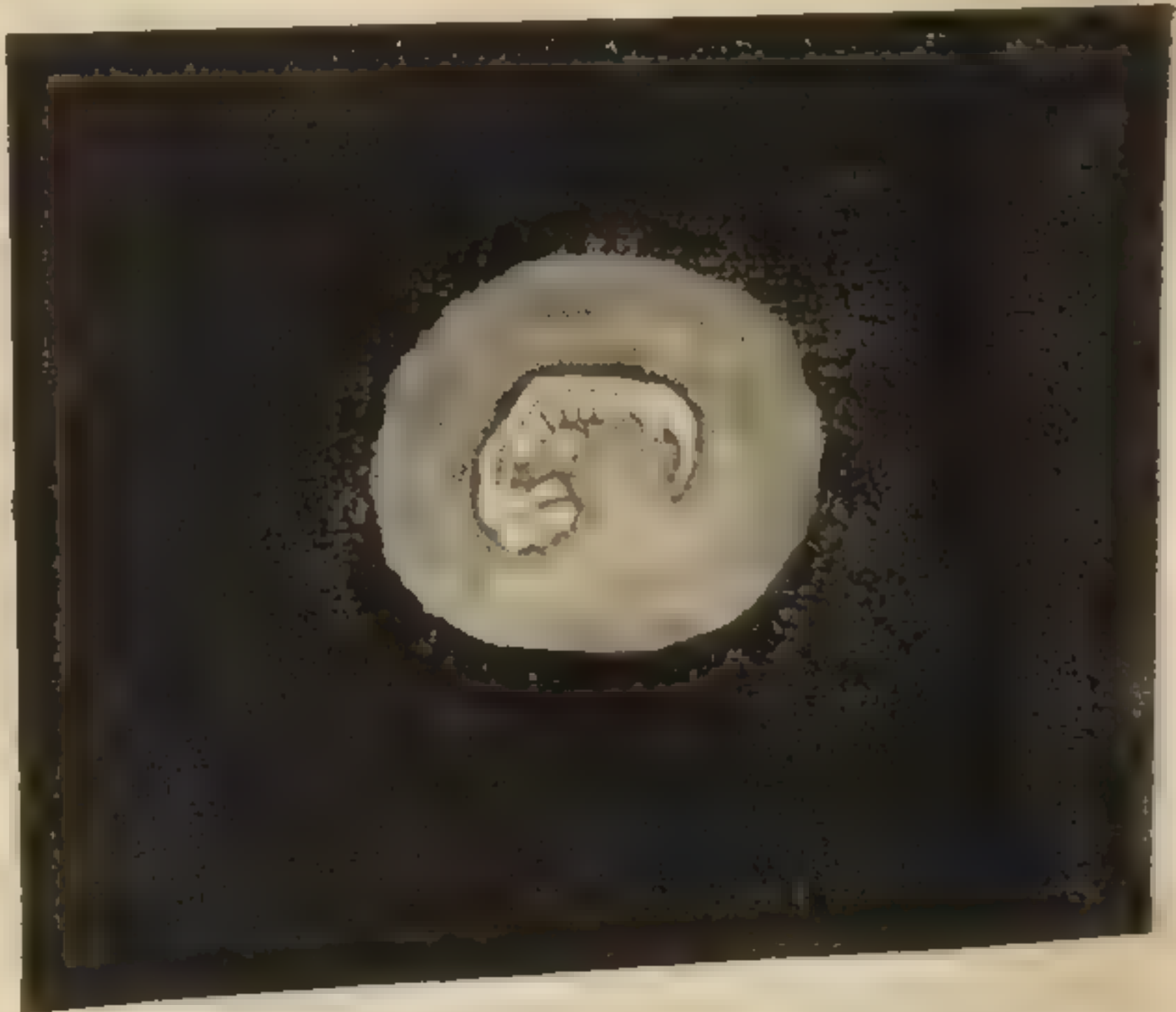


Рис. 43. Резорбирующийся эмбрион крысы с плацентой, извлеченный из матки Е-авитаминозной крысы на 21-й день беременности.
(Рис. 42 и 43 даны при одном и том же увеличении).
(Оригинал).

животных. Следовательно, течка у подопытных животных сопровождается нормально совершающейся овуляцией. Транзит яйцеклеток, оплодотворение их и имплантация (определяемая по появлению следов крови во влагалище) совершаются также нормально. Беременность нарушается в связи со смертью и резорбцией эмбрионов. Окончание этого патологического процесса характеризуется восстановлением полового цикла. Добавление к искусственной пище продуктов, содержащих достаточное количество витамина Е, ведет к излечению от бесплодия.

При аутопсии беременных самок наблюдается весьма характерное явление для авитаминоза Е, а именно: смерть и резорбция эмбрионов часто происходит не одновременно во всех местах имплантации. В тех местах, где эмбрионы погибли раньше, очень трудно обнаружить присутствие их остатков. В более же крупных местах имплантации, в которых гибель эмбрионов произошла на более поздней стадии развития, можно найти остатки подвергшихся автолизу эмбрионов.

В случае непрерывного содержания самок на очищенной от витамина Е пище наблюдается ранняя резорбция, наличие которой определяется по преждевременному появлению крови во влагалище к концу первой недели беременности или вскоре после этого.

Авторы считали (12) весьма вероятным, что преждевременная гибель эмбриона является следствием непосредственной нужды эмбриональной ткани (как околоплодных мембран, так и развивающегося эмбриона) в витамине Е. В тех случаях, когда эмбрион сохраняется долго, материнская плацента не теряет способности к развитию и сохраняет жизнеспособность даже после гибели тканей зародыша.

Другими словами, патология беременности при авитаминозе Е обусловлена дефектом в развитии самого эмбриона, а не какими-либо нарушениями в половых органах материнского организма.

Уже на десятый день беременности эмбрион испытывает более серьезную задержку в развитии, чем плацента. Авторы, измерив объем плаценты и эмбриона, нашли на одиннадцатый день беременности чрезвычайно интересное изменение в соотношении этих величин в опыте по сравнению с контролем.

Из приводимой таблицы видно, что на данной стадии развития в норме объем эмбриона почти равен объему плаценты. В то же время среди подопытной группы объем плаценты превышает объем эмбриона более чем в два с половиной раза.

Кроме того, легко заметить, что средний объем нормальной плаценты почти равен среднему объему плаценты Е-авитаминозных самок, в то время как объем нормально развитых эмбрионов больше в два с лишним раза объема подопытных эмбрионов.

Кроме материалов Ивенса и Бишопа о гистопатологии беременности крысы при авитаминозе Е, в литературе имеются более поздние данные Урнера (63), Цагами и Синдони (64).

	Места имплантации	Объем плаценты	Объем эмбриона	Соотношение объемов плацент и эмбрионов	Среднее соотношение объемов плаценты и эмбриона
Контроль . .	Маленькие	0,43 мм ³	0,31 мм ³	$\frac{0,43}{0,31} = 1,39$	$\frac{1,39 + 0,82}{2} = 1,10$
	Большие	0,58 "	0,71 "	$\frac{0,58}{0,71} = 0,82$	
Опыт	Маленькие	0,25 "	0,09 "	$\frac{0,25}{0,09} = 2,8$	$\frac{2,8 + 2,3}{2} = 2,55$
	Большие	0,79 "	0,35 "	$\frac{0,79}{0,35} = 2,3$	

Последние авторы на основании гистологического изучения беременных маток подопытных крыс, пришли к выводу, что гибель эмбрионов является следствием недостаточной фагоцитарной активности трофобласта на ранних стадиях эмбриогенеза и недостаточного развития кровеносных сосудов аллантоиса — на более поздних стадиях.

Было установлено, что при недостатке витамина Е нередко наблюдается спонтанное развитие плацентом в матке крысы в период ложной беременности (65). Эти наблюдения свидетельствуют не только о нормальной гормональной функции желтого тела при авитаминозе Е, но и о сохранении способности эндометрия матки отвечать специфической реакцией на раздражение.

Характер патологического процесса в половых органах самца при авитаминозе Е имеет резко выраженные специфические признаки. Этот процесс хорошо изучен в опытах на крысах.

Половая зрелость у самцов крыс, так же, как и самок, наступает в возрасте около двух месяцев.

Зрелые сперматозоиды впервые появляются в просвете семенных канальцев в возрасте около 6—9 недель (66, 67), что приблизительно совпадает по времени с первым опусканием семенников из полости тела в скротум. Половая же активность проявляется у самцов несколько позже (67).

В зрелом возрасте семенник самца крысы представляет собой свальное тело, лежащее в скротуме. Семенник сохраняет возможность в продолжение всей жизни животного периодически втягиваться в полость тела. Поверхность семенника покрыта плотной tunica albuginea. Под этой оболочкой лежит рыхлый, соединительнотканый слой, носящий название tunica vasculosa, в котором находится большое количество кровеносных сосудов. Основная масса семенника состоит из семенных канальцев, между которыми расположена интерстициальная ткань. Семенные канальцы покрыты тонкой membrana

proprgia, под которой располагается многослойный зародышевый эпителий.

Сперматогенез у крыс был подробно изучен многими авторами (67—69).

В семенных канальцах зрелого животного слой эпителиальных клеток, прилегающих непосредственно к membrana proprgia, состоит из элементов двух родов: клеток Сертоли, не имеющих прямого отношения к сперматогенезу, и зародышевых клеток — сперматогоний.

Последние путем деления и роста дают начало более крупным клеткам-сперматоцитам, которые, в свою очередь, претерпевают митотическое деление и редукцию хромозом и образуют сперматиды. Сперматиды постепенно превращаются в зрелые сперматозоиды. Клетки Сертоли, или, вернее, синцитий Сертоли, в протоплазме которого лежат зародышевые клетки, повидимому, несет функцию обеспечения питания этих клеток (70).

Процесс сперматогенеза протекает волнообразно по длине семенного канальца. В одной части канальца встречаются делящиеся сперматогонии и почти зрелые сперматозоиды, в другой — ранние стадии сперматоцитов и сперматид или же какие-либо другие комбинации элементов сперматогенеза. Тожественные соотношения между различными стадиями сперматогенеза повторяются через каждые 32 мм длины семенного канальца (68).

Зрелые сперматозоиды выносятся в придаток семенника (epididymis), где они хранятся до момента оргазма. Во время оргазма сперматозоиды выбрасываются через vas deferens и ductus ejaculatorius во влагалище самки.

В этом процессе значительную роль играют секреты семенных пузырьков и простаты, образующие в половых органах самки так называемую вагинальную пробку. Семенные пузырьки крысы не представляют собою депо для хранения сперматозоидов; секрет их полностью лишен этих клеток (71). Секрет семенных пузырьков коагулирует от действия фермента, названного «везикулезой», выделяемого простатой (72). Везикулезы нет в простате вновь рожденных животных. Ее количество увеличивается по мере полового созревания самца.

У крыс семенная жидкость, содержащая в себе сперматозоиды, не смешивается с секретом семенных пузырьков при эякуляции (73).

Эякулат, введенный самцом во влагалище самки, затвердевает приблизительно в течение одной минуты и таким путем образовавшаяся вагинальная пробка является механическим барьером, предохраняющим семенную жидкость от обратного излияния из вагины (71). При наступлении старости так же, как и при полной хирургической кастрации в молодом возрасте, наблюдается обратное развитие семенных пузырьков и простаты, прежде всего ведущее к прекращению продукции секрета клетками их железистого эпителия (75, 76).

Впервые описание гистологического изменения половых желез самцов крыс, воспитанных на искусственной диете Осборна и Менделя, было дано Алленом в 1919 г. (3).

Первое же по
пище, очищенной
в 1925 г. (11).
Было установле
на пищу, очищенн
ости были плодов
от 90 до 150 дней,
путем спаривания
эпителиальных проб
жения, позволило н
подопытных жив
Стадия А. Обычно
сперматозоидов
оплодотворению яй
Этот период бесп
хорошо очище
Стадия В. Те же яв
движность сперматоз
строение.
Стадия С. Подобна с
сперматозоидов,
с ними протоплазм
можно также видет
Стадия Д. Отсутстви
Стадия Е. Потеря спо
сохранением полового
Стадия F. Полная по
Предварительный пер
того месяца жизни сам
стадия А и С, характериз
до возраста в шесть
Стадия D, во время н
вагинальной пробке, пр
Тщательное изучение
смотря на полное исчезн
полностью поло
На поздних стадиях ав
в своем объеме и ве
изучение семенников
о н о м (13).
Масса данн
Е пищу, как в
прогрессивная
независимо от хо
животных. Процес
Принимая во
и того же се

Первое же подробное изучение бесплодия самцов, воспитанных на пище, очищенной от витамина Е, было осуществлено И в е н с о м в 1925 г. (11).

Было установлено, что самцы крыс, воспитанные с 21-го дня жизни на пище, очищенной от витамина Е, при наступлении половой зрелости были плодовиты. Но через некоторое время, обычно в возрасте от 90 до 150 дней, их поражало бесплодие. Испытание производилось путем спаривания таких самцов с нормальными самками. Изучение вагинальных пробок, не более как через пять минут после их образования, позволило наметить следующие стадии развития бесплодия у подопытных животных (11, 12):

Стадия А. Обычное изобилие спермы в вагинальной пробке. В строении сперматозоидов нет отклонения от нормы, но они не способны к оплодотворению яйцеклетки. Половое поведение самцов нормальное. Этот период бесплодия очень короткий при условии, если пища самцов хорошо очищена от витамина Е.

Стадия В. Те же явления, что и в стадии А, кроме того, отсутствует подвижность сперматозоидов, которые сохраняют нормальное морфологическое строение.

Стадия С. Подобна стадии В; кроме того, появляются группы слипшихся сперматозоидов, вытесненных из семенника вместе со связанной с ними протоплазмой клеток Сертоли. На отдельных сперматозоидах можно также видеть «манжеты» из цитоплазмы клеток Сертоли.

Стадия D. Отсутствие спермы в вагинальной пробке.

Стадия Е. Потеря способности к образованию вагинальной пробки с сохранением полового инстинкта.

Стадия F. Полная потеря полового инстинкта.

Предварительный период плодовитости продолжается с конца второго месяца жизни самца до возраста ■ три с половиной месяца. Стадия А и С, характеризующиеся еще присутствием спермы, имеют место до возраста в шесть с половиной месяцев.

Стадия D, во время которой не удается найти сперматозоидов в вагинальной пробке, продолжается до 14-го месяца жизни.

Тщательное изучение полового инстинкта самцов показало, что несмотря на полное исчезновение спермы ■ их эякуляте, животные сохраняют полностью половой инстинкт, даже ■ продолжение стадии D.

На поздних стадиях авитаминоза Е у самцов семенники уменьшаются в своем объеме и весе ■ несколько раз. Подробное гистологическое изучение семенников крыс при Е-авитаминозе было произведено М а с о н о м (13).

Согласно данным М а с о н а, у самцов крыс, взятых на очищенную от витамина Е пищу, как в молодом, так и в половозрелом состоянии наблюдается прогрессивная дегенерация зародышевого эпителия в семенниках, независимо от хорошего роста и общего здорового состояния животных. Процесс дегенерации семенников автор разбил на пять стадий. Принимая во внимание, что в разных семенных канальцах одного и того же семенника патологический процесс часто идет несин-

хронно, автор классифицировал материал по стадиям дегенерации, захватывающим большинство канальцев каждого семенника.

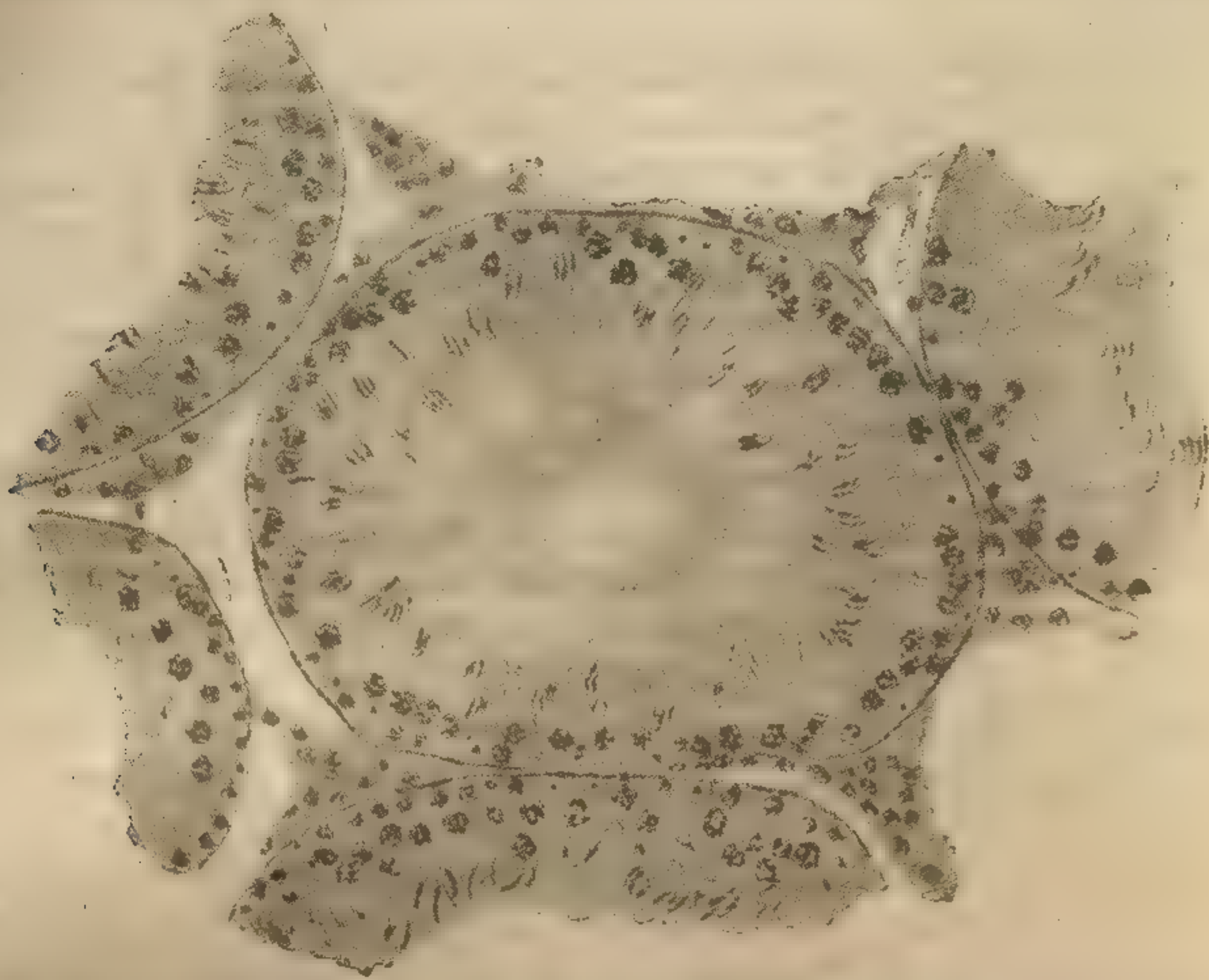


Рис. 44.- Семенной каналец нормального самца крысы (Оригинал).

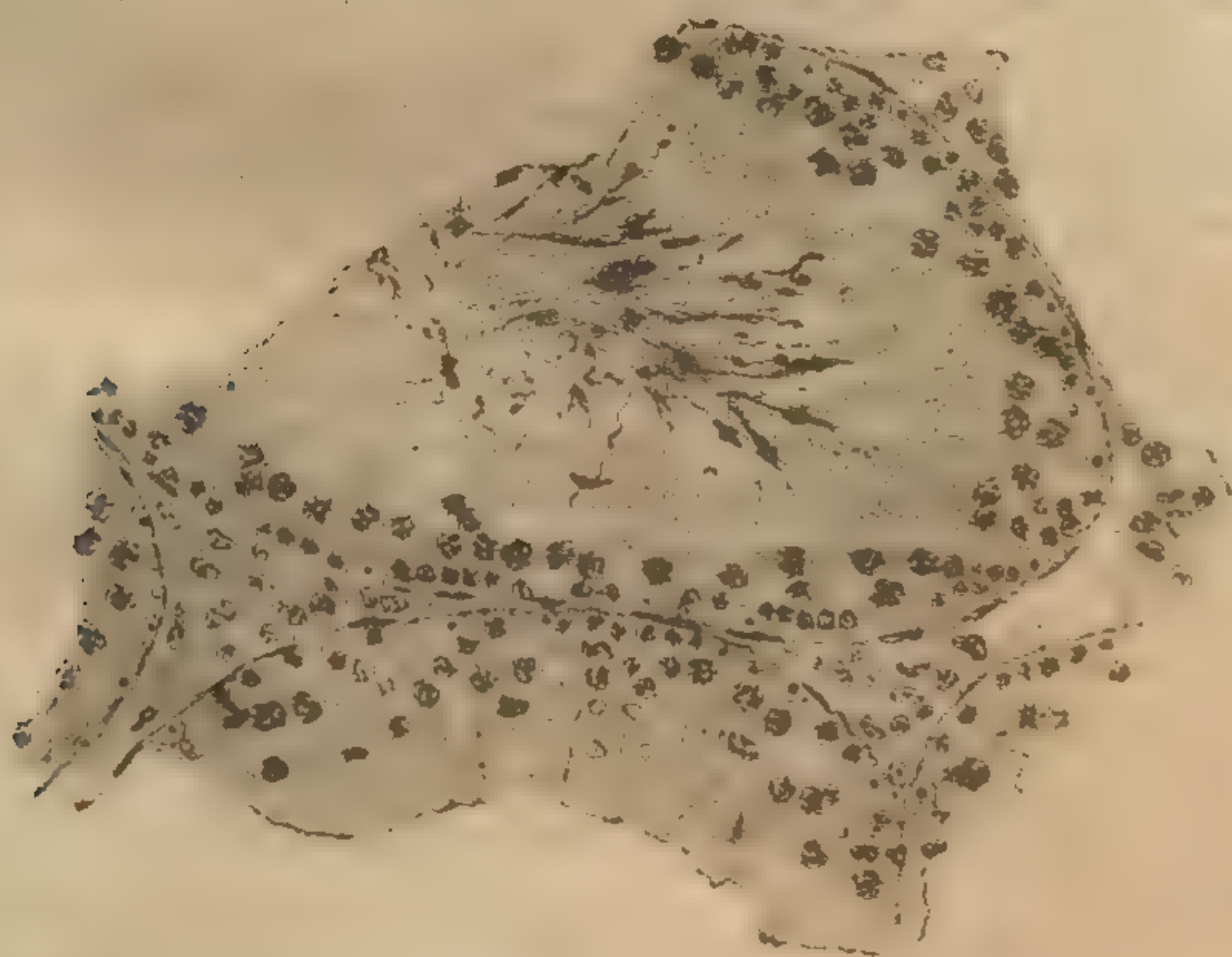


Рис. 45. Семенной каналец самца крысы при Е-авитаминозе. Первая стадия дегенерации (Оригинал).

Стадия 1. Эта стадия характеризуется дегенеративным состоянием зрелых сперматозоидов и сохранением нормального вида зародышевого эпителия. Сперматозоиды подвергаются хромолизису, в связи с чем они сливаются в массы непра-

вильной формы. Наиболее ранним признаком ненормального состояния сперматозоидов является узлообразное вздутие позади головок, переходящее затем и на

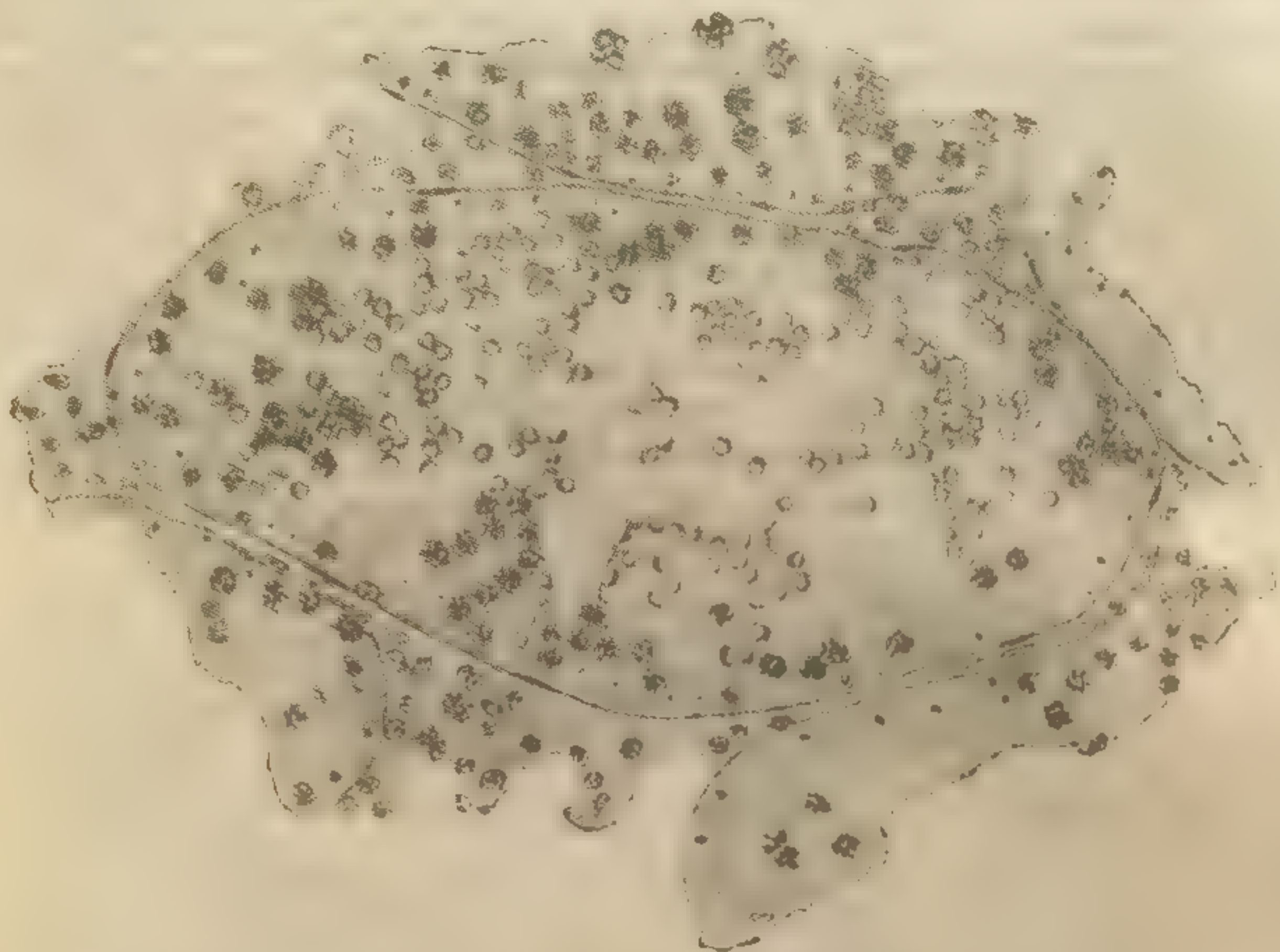


Рис. 46. Семенной каналец самца крысы при Е-авитаминозе. Вторая стадия дегенерации (Оригинал).

головную часть спермий. Распадающиеся сперматозоиды и образовавшиеся в связи с их распадом хроматиновые массы выводятся из просвета каналцев в эпидидимис. В конце первой стадии семенные каналцы освобождаются от всех сперматозоидов, за исключением дегенеративных остатков их цитоплазмы синцития Сертоли. После удаления сперматозоидов сперматиды, все еще сохраняющие нормальный вид, теряют свою способность превращаться в сперматозоиды.

Стадия 2. Эта сравнительно кратковременная стадия характеризуется почти полным отсутствием сперматозоидов и изменением ядер сперматид. Ядра сперматид принимают форму пузырьков, хроматиновый материал которых неравномерно распределяется по периферии. В отличие от нормальных ядер сперматид, обладающих чрезвычайно слабой способностью к окрашиванию, дегенерирующие ядра интенсивно окрашиваются в участках скопления хроматинового материала. Эти участки часто напоминают своей

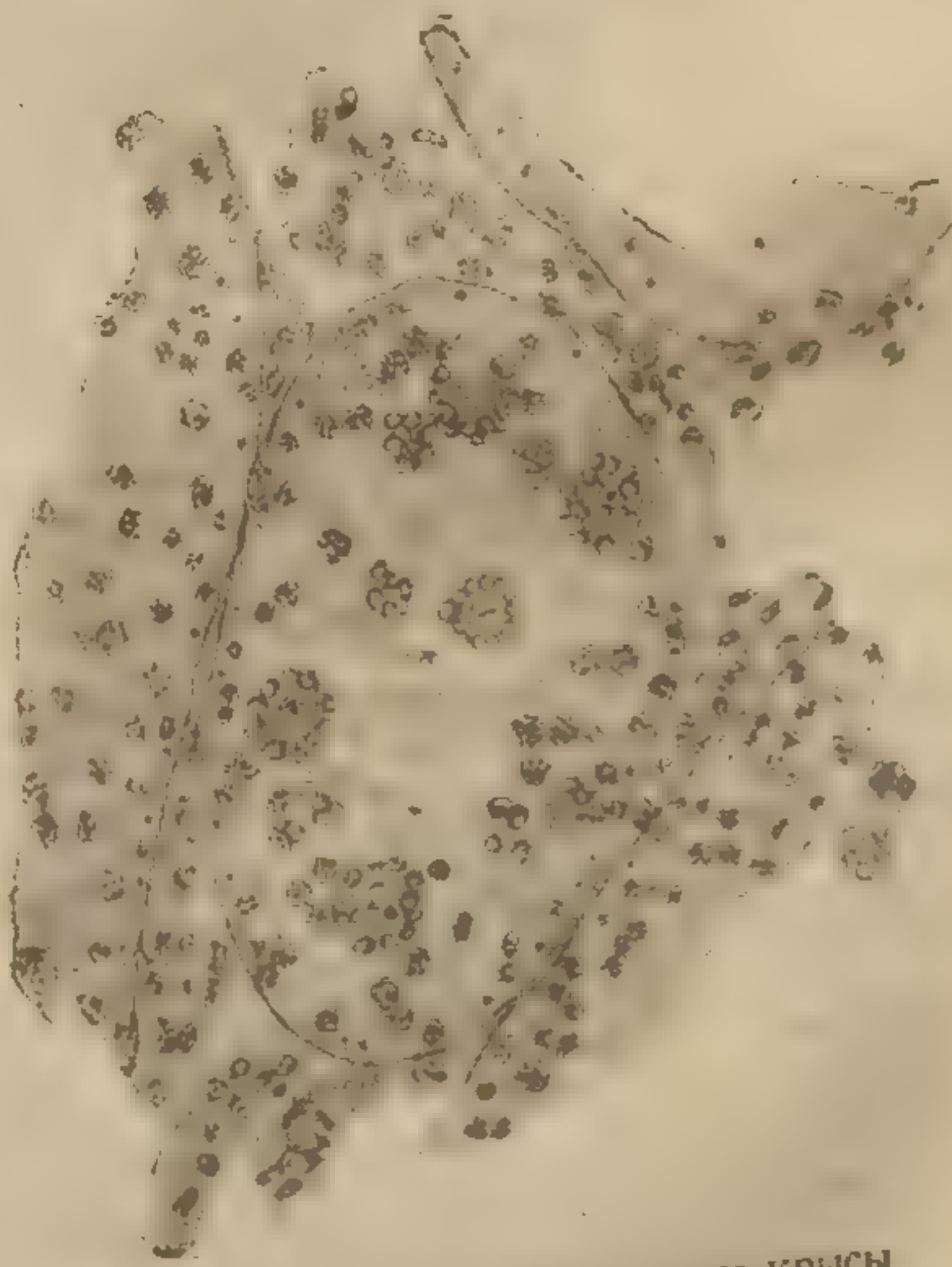


Рис. 47. Семенной каналец самца крысы при Е-авитаминозе. Третья стадия дегенерации (Оригинал).

формой полумесяца. Одновременно с этим протоплазма сперматид испытывает плазмолизис, ведущий к разрушению стенок клеток и слиянию их в общие массы. Отдельные участки таких цитоплазматических масс, содержащих в себе от двух и более ядер сперматид, постепенно превращаются в так называемые «гигантские клетки», характерные для следующей стадии. Но не все сперматиды имеют такую судьбу. Многие из них выпадают в просвет канальцев до разрушения их клеточных стенок и образуют большие клеточные скопления, подвергающиеся разжижению в эпидидимисе.

В эпидидимисе они могут быть обнаружены и виде больших плотных масс цитоплазмы и ядерного материала, находящихся во всех степенях изменения, связанного с пикнозом и аутолизом.

Стадия 3. Третья стадия была обозначена, как стадия «гигантских клеток» в связи с тем, что ее характерным признаком являются большие округлые много-ядерные массы цитоплазмы, содержащие в себе до сорока и более ядер сперматид.

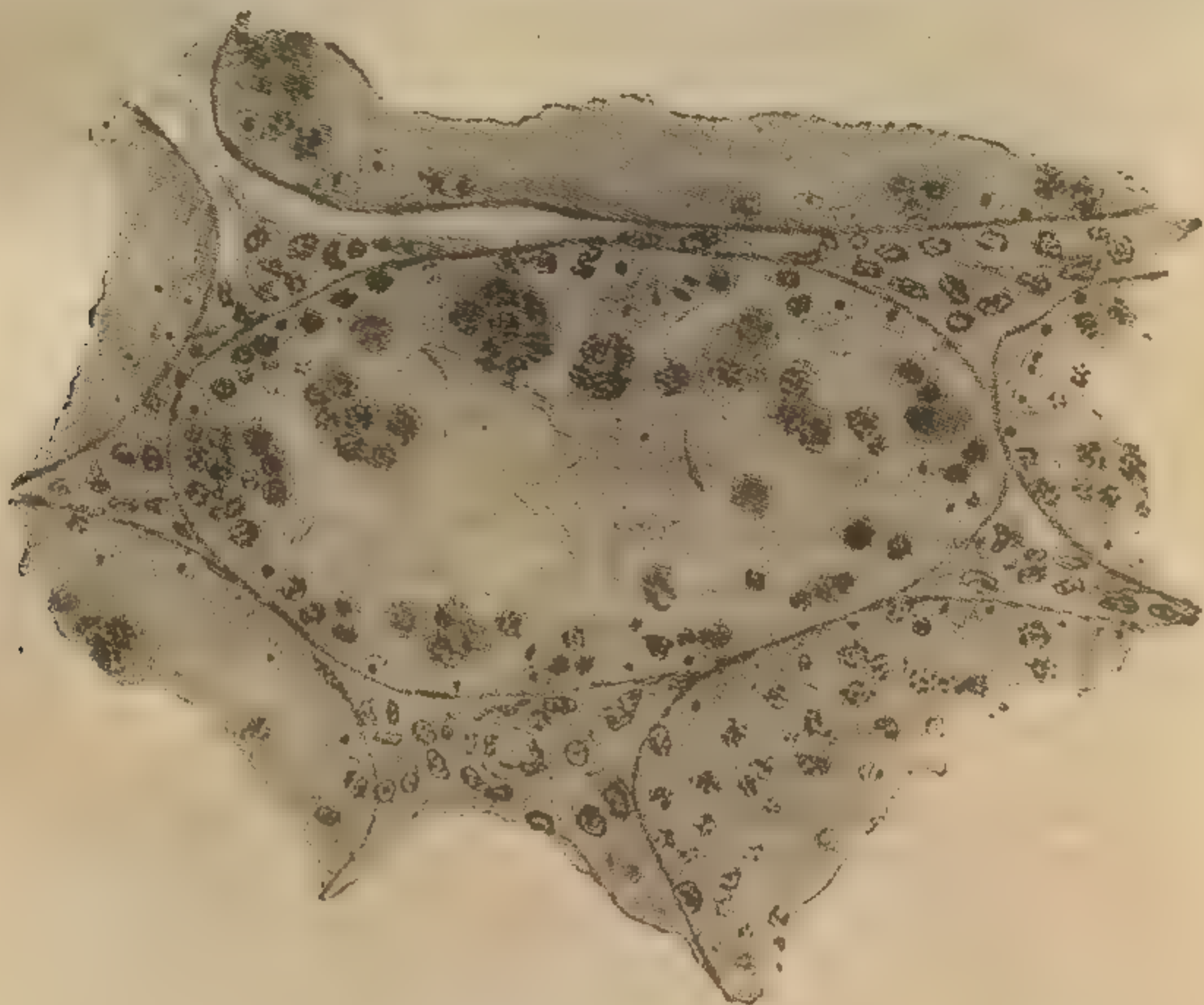


Рис. 48. Семенной каналец самца крысы при Е-авитаминозе. Четвертая стадия дегенерации (Оригинал).

Сперматоциты, сперматогонии и клетки Сертоли на этой стадии еще сохраняют нормальный вид.

Высота эпителия сохраняется та же, как и в предыдущей стадии, но в нем более резко выражены вакуолизированные полости. Следовательно, на этой стадии незаметно уменьшение величины канальцев, но семенники значительно теряют в своем весе.

Стадия 4. В этой стадии эпителий канальцев сильно уменьшен в своей высоте. Сперматиды отсутствуют, а гигантские клетки редки или находятся в последних стадиях своего распада. Многие из них выведены в эпидидимис.

Очень редко можно найти делящиеся сперматоциты. Их митотические фигуры не нормальны: они достигают метафазы или ранней анафазы и, не завершая полностью своего деления, подвергаются дегенерации. Во многих случаях в сперматоцитах происходит кариорексис с последующим отложением неправильной формы густо прокрашивающихся масс хроматина на периферии ядра.

Немногие из таких дегенерирующих сперматоцитов часто сливаются в гигантские клетки с двумя, тремя и четырьмя ядрами подобно тому, что было описано относительно сперматид. Большинство же сперматоцитов выделяется из эпителия поодиночке и выносятся в эпидидимис, где завершается их полный распад.

Сперматогонии
стичной дегенерации
подобно сперматоци
Ядра клеток Се
ным элементом заро
жений.

Стадия 5. Эта к
ту картину, которая
вышего эпителия
шпий с ядрами клет
то, кроме некоторого
стенках канальцев и



Рис. 49. Семенные Пятая

никаких признаков измен
ткань, также
В тех случаях, когда на
непосредственно от ма
у некоторых же числ
50-м и 65-м днями жи
отличие от молодых к
начало дегенерации
75—100
до полного заверше
от 35 до 50 дне
самцов, стра
от недос

Сперматогонии, как правило, не образуют многоядерных клеток и после частичной дегенерации выпадают из эпителиального слоя в просвет канальца и подобно сперматоцитам заканчивают свой распад в эпидидимисе.

Ядра клеток Сертоли, по мнению автора, на этой стадии являются единственным элементом зародышевого эпителия, в котором не видно дегенеративных изменений.

Стадия 5. Эта конечная стадия дегенерации семенников напоминает собою ту картину, которая свойственна семеннику при крипторхизме. Все клетки зародышевого эпителия семенных канальцев удалены, и только сохранившийся синцитий с ядрами клеток Сертоли образует стенку канальцев. М а с о н считал, что, кроме некоторого изменения формы ядер и их неправильного распределения в стенках канальцев и более фиброзной структуры цитоплазмы, в клетках Сертоли

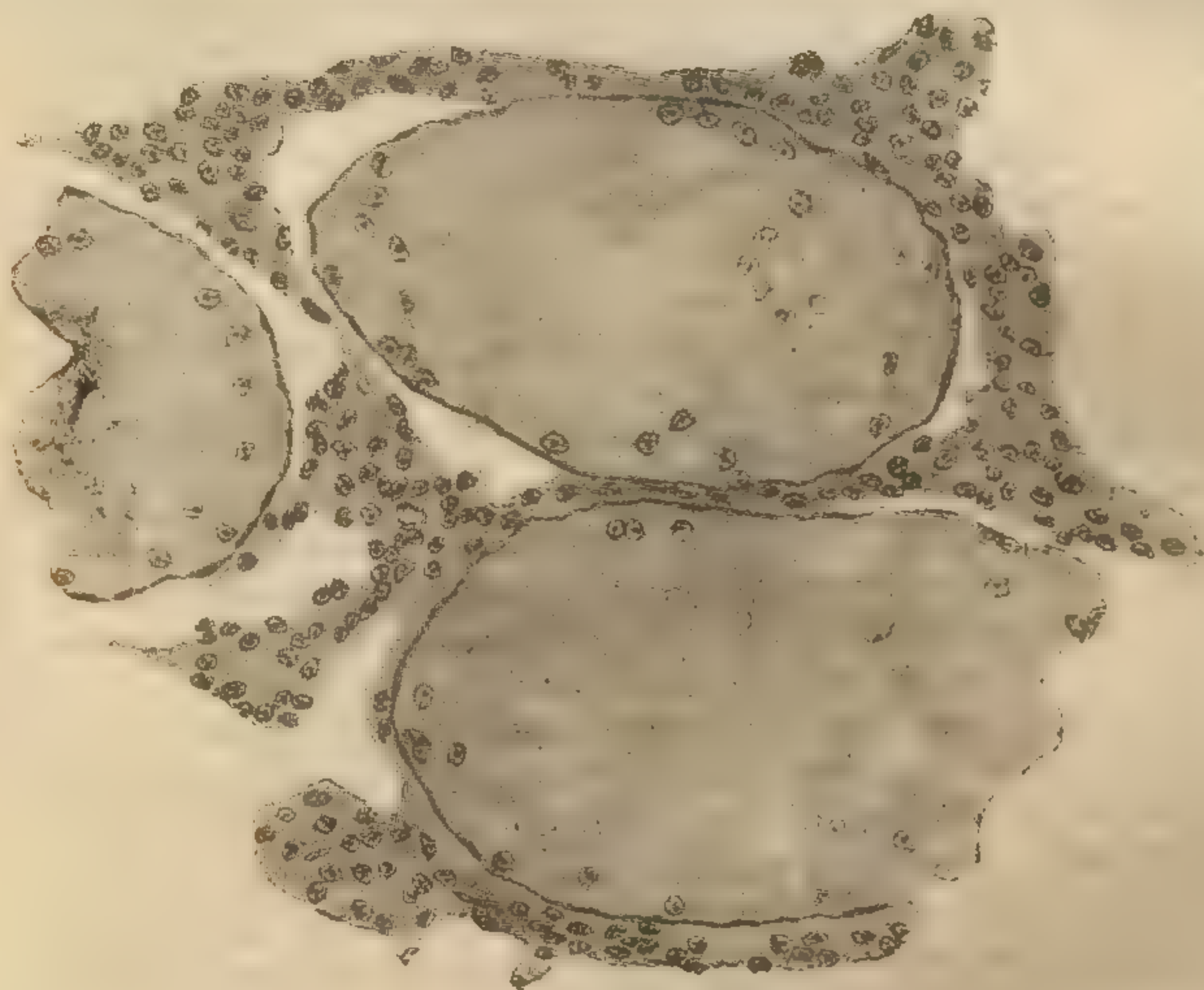


Рис. 49. Семенные канальцы самца крысы при Е-авитаминозе. Пятая стадия дегенерации (Оригинал).

нет никаких признаков изменения. Они сохраняются, не подвергаясь дегенерации. Межуточная ткань также остается совершенно нормальной (13).

В тех случаях, когда на очищенную от витамина Е диету самцы крыс были взяты непосредственно от материнской груди, начало первой стадии дегенерации семенников у некоторых животных было установлено около 45-го дня опыта. У наибольшего же числа животных процесс дегенерации семенников начинался между 50-м и 65-м днями опыта. После 100—150 дней процесс этот полностью заканчивался у всех животных (13).

В отличие от молодых крыс, у самцов, взятых под опыт в половозрелом состоянии, начало дегенерации половых желез было обнаружено несколько позже, а именно через 75—100 дней эксперимента.

Продолжительность же процесса от начала первой стадии дегенерации семенника до полного завершения (5 стадия) у молодых и зрелых крыс одинакова и колеблется от 35 до 50 дней (13).

Лечение самцов, страдающих бесплодием в связи с дегенерацией семенников от недостатка витамина Е, представляет значительные

трудности. Выдача витамина Е крысам, у которых семенники были в начальных стадиях дегенерации, не восстанавливала плодовитости животных даже через 150 дней их лечения (13). Выдача продуктов, содержащих витамин Е, может предохранить от гибели зародышевые эпителии в незатронутых патологическим процессом семенных канальцах, но не может восстановить до нормального состояния пораженные канальцы (13).

Продолжительное лечение восьми бесплодных самцов маслом из зародышей пшеницы по 5 капель каждой крысе ежедневно дало положительный результат только в двух случаях (12). Остальные шесть крыс через 14—19 месяцев лечения оставались бесплодными. Они отличались от Е-авитаминозных самцов только тем, что были способны выполнять коитус, не давая потомства. Авитаминозные самцы были полными импотентами.

Приведенные выше данные о бесплодии самцов крыс, воспитанных на пище, очищенной от витамина Е, были подтверждены многочисленными работами (50, 77—85). Было выяснено (86), что вследствие недостатка витамина Е некоторые изменения наблюдаются, помимо зародышевой части семенников, в клетках Сертоли.

Начиная с пятой стадии дегенерации половой железы, на округлой и ровной поверхности ядер Сертоли появляются складки и впадины, приобретающие более резкие контуры через некоторый срок времени после наступления пятой стадии дегенерации семенника.

Кроме изменения внешней формы ядер, наблюдаются некоторые дефекты и в их хроматиновой системе.

Появление новых хроматиновых включений было еще отмечено М а с о н о м (13). М а с о н не считает это изменение ядер за явный критерий их дегенерации. Деформацию ядер он склонен объяснить чисто механическими причинами.

Было также найдено (86), что в некоторых наиболее деформированных ядрах, кроме появления большого числа новых включений хроматина, наблюдается сильное уменьшение размера ядрышка. Но наряду с этим даже через 3—4 месяца после наступления пятой стадии дегенерации семенника, в виде редких исключений, некоторые ядра клеток Сертоли сохраняют более или менее нормальным свой хроматиновый аппарат. В течение этого же срока количество ядер этих клеток остается более или менее постоянным, и нет достаточно надежных фактов, чтобы говорить об удалении синтиция Сертоли из семенных канальцев.

Наиболее заметное изменение при дегенерации семенника испытывает цитоплазма Сертоли. После удаления зародышевых клеток из канальцев семенника цитоплазма Сертоли сливается в одну общую массу, образуя синцитий с явно выраженной фиброзной структурой и с большим количеством вакуолей (86).

В нормальном семеннике половозрелой крысы межуточная ткань заполняет пространство между отдельными семенными канальцами. Она состоит из соединительнотканной стромы, в которую включены клетки Лейдига. Р е г о (69) и С е н а (70) нашли четыре главных

типа этих клеток: молодой, взрослый, старческий и дряхлый. Клетки молодого типа трудно отличимы от лейкоцитов и клеток, прилежащих к стенкам сосудов. Протоплазма их гомогенна. Клетки взрослого типа содержат крупное ядро, которое может делиться амитотически. Протоплазма их зернистая, с мелкими вакуолями. В клетках старческого типа клеточные границы теряют свою определенность. В них часто можно встретить два ядра. Цитоплазма наполнена вакуолями.

Сенна (70) сделал предположение, что интерстициальные клетки вырабатывают питательные вещества для зародышевого эпителия. Бун и Ансель (87) не отрицают возможности прохождения жировых скоплений из интерстициальных клеток в семенные каналцы, но названные авторы не имеют ни одного факта, говорящего в пользу существования такого перехода.

Вагнер (88) нашел у кролика в плазме клеток Лейдига гранулы секрета, характерные для железистых клеток. Многие авторы, в том числе Бун и Ансель (87, 89), Штейнах (90), Липшютц (71) считают, что клетки Лейдига являются элементами, секретирующими мужской половой гормон.

При авитаминозе Е в семеннике, совершенно очищенном от дифференцированных элементов сперматогенеза, межуточная ткань выделяется более рельефно, чем в нормальном семеннике. Это относительное увеличение межуточной ткани происходит за счет уменьшения объема семенных каналцев и объема семенника в целом. В пользу абсолютного увеличения количества межуточной ткани нет никаких данных (12, 13, 86).

При авитаминозе Е в продолжение всего процесса дегенерации семенника клетки межуточной ткани в своей структуре остаются неизменными. Более, чем через 4 месяца после наступления пятой стадии дегенерации семенника, в клетках Лейдига не удается обнаружить никаких дефектов. Мелкие кровеносные сосуды и капилляры, проходящие в межуточной ткани, также сохраняются совершенно нормальными (86).

При очень длительном кормлении крыс очищенной от витамина Е пищей наблюдается депрессия в развитии семенных пузырьков и простаты, но только у некоторой части подопытных животных (74). Задержка в развитии этих органов дает основание сделать вывод, что после наступления последних стадий дегенерации семенника при авитаминозе Е может понижаться продукция мужского полового гормона.

О том же свидетельствует потеря полового инстинкта у некоторого процента животных, длительно питавшихся очищенной от витамина Е пищей, после наступления пятой стадии дегенерации семенников (12, 86).

Первая попытка изучить значение витамина Е в размножении птиц была проделана Паркурстом (91). Автор не получил каких-либо конкретных данных по авитаминозу Е у кур, но установил, что понижение процента выхода цыплят из яиц при инкубации не может быть устранено добавлением в корм кур-несушек пшеницы.

желтой кукурузы, овса или каких-либо иных источников витамина Е. Только путем комбинации многих факторов питания обеспечивалась полноценность диеты и достигался максимум в проценте вылупления цыплят при инкубации.

К а р д (92) пытался экспериментально проверить зависимость половой продуктивности кур от наличия в пище витамина Е. Первый опыт был проведен с целью разрешения вопроса, нельзя ли при помощи повышения содержания витамина Е в обычном полноценном корме стимулировать яйценоскость птиц и повысить процент вылупления цыплят из яиц, снесенных этой птицей.

Полученный в эксперименте результат привел автора к выводу, что добавление к естественному полноценному рациону масла из зародышей пшеницы не повышает ни процента оплодотворения яиц, ни процента вылупления цыплят.

Второй эксперимент был поставлен с целью выяснения вопроса: нуждаются ли птицы в витамине Е для осуществления функции размножения (93).

25 кур породы Род-айланд, вылупившиеся 28 марта 1929 г., были воспитаны на обычной пище. В начале лета того же года они были переведены на пищевой рацион, очищенный от витамина Е. Этот рацион состоял из 60% размолотой желтой кукурузы, 15% отрубей пшеницы, 15% пшеничной муки, 9% мясных остатков и 1% соли.

Очистка этой пищевой смеси от витамина Е производилась по способу Уоддля и Стинбока (94). * После очистки добавлялся 1% рыбьего жира.

К сезону яйценоскости 1930 г. в живых осталось только 17 кур.

1 февраля куры были покрыты плодовитыми петухами, и первые яйца были отложены 15 февраля. Первая закладка в инкубатор была произведена 26 февраля, все же последующие производились один раз в неделю — каждую среду. Из 354 яиц, отложенных с 15 февраля по 9 апреля, как показало просвечивание, было оплодотворено 317. Из них только 41 яйцо развивалось свыше 9-го дня инкубации. Процент же вылупления цыплят был равен нулю в связи с гибелью всех эмбрионов.

Наибольшая смертность эмбрионов была установлена от 84 до 96 часов инкубации.

Попытка вводить шприцем в такие яйца концентраты витамина Е не дала никакого успеха. Такие же инъекции, сделанные в яйца нормальных кур, не изменяли нормального хода развития эмбрионов.

Начиная с 1 до 28 мая, каждая из подопытных кур получала ежедневно 0,5 см³ масла из зародышей пшеницы. Это быстро дало эффект. До мая месяца процент вылупления цыплят из яиц был равен нулю. Через семь дней после введения витамина Е в рацион птиц заложенные в инкубатор яйца уже дали 32% вылупления цыплят. Затем этот процент повысился до 61,4% и к концу мая месяца — до 69,4%.

* Естественная пищевая смесь обрабатывается эфирным раствором хлорного железа.

С 28 мая была прекращена выдача курам масла из зародышей пшеницы и, в связи с этим, из заложенных в инкубатор 4 июня 61 яйца вылупилось только 18 цыплят, т. е. 29,5%. Из 29 яиц, заложенных 11 июня, вылупился только один цыпленок, т. е. 3,4%.

От подопытных кур часть яиц была автором передана Адамстону для детального эмбриологического изучения. Результаты этого исследования были опубликованы Адамстоном в 1931 г. (95).

Было установлено, что эмбрионы, взятые через 24 часа инкубации, были развиты до уровня обычного для 18-часового развития. 38-часовое развитие подопытных эмбрионов достигало стадий, присущих контролю в возрасте 28—30 часов инкубации. Это общее отставание в развитии наблюдалось и на последующих стадиях. 62-часовое развитие дало эмбрионов, тождественных 48-часовым контрольным, а 86-часовые эмбрионы достигали стадии, обычной для 62 часов инкубации. Критическим периодом в развитии подопытных эмбрионов являлись первые 38 часов, когда создается общая форма тела и происходит становление кровеносной системы. Но если в продолжение этого периода эмбрион выживал, его развитие еще продолжалось небольшое число дней. В конце четвертого дня, или вскоре после этого срока, наблюдалась массовая смертность, и очень немногие эмбрионы переживали это время, погибая на более поздних стадиях развития.

Таким образом, 4-й день является вторым критическим периодом для развития Е-авитаминозных эмбрионов курицы.

Это время характеризуется становлением важнейших внеэмбриональных образований, дефекты в развитии которых, очевидно, ответственны за смерть большого числа цыплят.

Сравнивая факты, описанные Ивенсом и его сотрудниками относительно гибели эмбрионов крысы при Е-авитаминозе, с данными, полученными на эмбрионах курицы, Адамстон отметил значительное сходство в некоторых патологических явлениях. У того и другого вида животных наблюдается общая депрессия в развитии, проявляющаяся у эмбрионов курицы с более ранних стадий, чем у крысы. В обоих случаях наблюдается пролиферация мезодермальных клеток, причем у крыс это явление происходит в плаценте, у цыплят в желточном мешке. Эта пролиферация клеток мезодермы приводит к образованию летального кольца вокруг развивающегося цыпленка. Летальное кольцо нарушает капиллярные анастомозы между желточными артериями и венами, что ведет к застою в кровеносных сосудах желточного мешка. На почве застоя возникает голодание и токсикоз, ведущие к гибели эмбриона.

При недостатке витамина Е в эмбрионе курицы, обычно после третьего дня развития, наблюдаются кровоизлияния, локализация которых весьма варьирует, чаще всего они имеют место в предсердии.

Для областей локализации кровоизлияний очень характерным является присутствие группы мезенхиматозных клеток, которые, очевидно, провоцируют излияние крови из сосудов.

В отличие от эмбрионов крысы, у Е-авитаминозных цыплят нет признаков нарушения кроветворной функции печени и кровяных

островков. Наоборот, размножение кровяных клеток происходит весьма быстрым темпом.

В 1925 г. Б а р н у м (96) было установлено, что состав пищи кур-несушек заметно влияет на вылупление цыплят из яиц. Повышение процента смертности цыплят во время инкубации автор объясняет недостатком витамина Е. Яйца от несушек, питавшихся полноценным кормом, выдаваемые крысам в количестве 3—5 см³, излечивали Е-авитаминозное бесплодие самок. В то же время яйца от кур, питавшихся неполноценным кормом, дававшие низкий процент вылупления цыплят, даже в дозе в 10 см³, были неэффективны в лечении авитаминоза Е у крыс. Когда в пищу кур, питавшихся пищей, бедной витамином Е, было добавлено 15% масла из зародышей пшеницы, процент вылупления цыплят из снесенных яиц быстро достиг нормального уровня. По данным автора, смертность цыплят при недостатке витамина Е была чрезвычайно высока в продолжение первой недели инкубации; это полностью совпадает с данными Карда и Адамстона.

Э н д е р (97) в свою очередь отметил, что выдача курам масла из зародышей пшеницы заметно повышает процент вылупления цыплят из снесенных ими яиц, если корм был недостаточным в смысле содержания витамина Е.

Было установлено (98), что пребывание петухов на диете, очищенной от витамина Е (тот же рацион, на котором производил свой опыт над курами Кард), в течение одного года, не влияет на их плодовитость. Их сперма с успехом оплодотворяла яйцо. Но через два года пребывания на такой пище некоторые из подопытных петухов стали стерильными. Гистологическое изучение семенников в конце второго года эксперимента показало, что их состояние чрезвычайно варьирует у подопытных птиц. Были найдены совершенно нормальные, частично дегенерировавшие и полностью атрофированные половые железы.

Процесс дегенерации начинался со зрелых сперматозоидов, в которых часто наблюдалось ненормальное состояние ядерного материала.

В головках сперматозоидов нормального петуха были найдены большие липоидные включения, не встречающиеся у млекопитающих животных. На этом основании авторы предполагают, что витамин Е, будучи жирорастворимым веществом, вероятно, в большом количестве содержится в этих жировых включениях и тем самым надолго предохраняет гибель сперматозоидов при содержании птиц на диете, очищенной от витамина Е.

Подробное изучение авитаминоза Е у цыплят было произведено Д а м о м в 1939—1944 гг. и рядом других авторов (99—102).

Были осуществлены также попытки разрешить вопрос о влиянии избытка витамина Е на число особей в помете и на соотношение полов в потомстве.

И в е н с и Б ö р р (12) на большом числе животных показали, что у крыс, питавшихся бедной витамином Е пищей, среднее число особей в помете было равно 6,6. Число особей в помете животных, питавшихся разнообразными естественными пищевыми продуктами, средним было равно 6,99. У самок же, ежедневно получавших от 6 до 20 ми-

нимальных доз витамина Е, помет в среднем не превышал 6,6 особей. Другими словами, избыток витамина Е не повышал числа особей в помете. В противоречии с этими результатами находятся данные Ш и о п а (103), который утверждает, что выдача больших доз масла из зародышей пшеницы самкам кроликов не только благоприятно влияет как на материнский организм, так и на потомство, но и повышает численность помета.

К а р д (92) показал, что повышение содержания витамина Е сверх необходимого минимума не влияет на процент вылупления цыплят из яиц.

Вопрос о продукции яйцеклеток яичниками при недостатке или избытке витамина Е был впервые поставлен И в е н с о м и Б ö р р о м (12). У подопытных самок крыс более чем в двухстах случаях было изучено соотношение между числом желтых тел в яичниках и живыми и резорбирующимися эмбрионами в рогах матки.

При аутопсии беременных контрольных 52 самок, воспитанных на естественной пище, было найдено в среднем 10,2 желтых тела в обоих яичниках. Среднее число живых эмбрионов было равно 6,5; резорбирующихся — 0,48. Среднее число имплантировавшихся яиц таким образом было установлено 6,8 на каждую самку.

Путем вскрытия 240 беременных самок, питавшихся основным рационом с добавлением избытка витамина Е, авторы установили, что в среднем число желтых тел было равно 9,8; число живых эмбрионов равнялось 6,5; резорбирующихся — 1,05. Среднее же количество имплантировавшихся яиц не превышало 7,4.

Эти материалы позволили авторам прийти к выводу, что избыток витамина Е не повышает продукции яиц яичниками и не увеличивает процента имплантации опулировавших яйцеклеток.

К а р д (92), изучая влияние избытка витамина Е на яйценоскость кур, также пришел к выводу, что витамин Е не влияет на продукцию яиц яичником птицы.

Интересные результаты, еще не подтвержденные другими исследователями, были опубликованы П а ц и н и (104).

Автор нашел, что кормление самцов крыс пищей, бедной витамином Е, уменьшает соотношение полов в их потомстве с 105 ♂♂ : 100 ♀♀ до 80 ♂♂ : 100 ♀♀. Пища, богатая витамином Е, увеличивает это соотношение до 110 : 100. Если же самцы и самки одновременно получали избыток витамина Е в пище, это соотношение достигало 130 : 100. Автор допускает в связи с этим, что самцы более чувствительны к недостатку токоферола на ранних стадиях своего развития, чем самки. Было установлено, что недостаток витамина Е может спровоцировать патологические явления в нервной и мышечной системах.

Так, И в е н с и Б ö р р (105) описали форму частичного паралича у крысят, воспитывающихся на материнском молоке. Паралич развивался в случае питания матери пищей, бедной витамином Е, весьма в обильном количестве содержащей витамины комплекса В, весьма необходимые для полноценной лактации. Паралич обычно проявлялся за день или два до момента отнятия от груди (21-й день жизни). Первым

его признаком являлась неспособность молодых животных, положенных на спину, воспользоваться своими конечностями для возвращения к исходному нормальному положению.

Геттш и Паппенгеймер (106, 107) показали, что у кроликов и морских свинок, воспитанных на пище, очищенной от витамина Е, наблюдается поражение мышц. Мышцы скелета атрофируются и приобретают бледно-желтоватую или желтовато-коричневую окраску. То же явление было установлено у крыс. Через 15 месяцев нахождения на диете, очищенной от витамина Е, наблюдается нарушение локомоторной функции, а через 22 месяца у всех подопытных животных была обнаружена атрофия мускулатуры тела и конечностей, заметная невооруженным глазом (115).



Рис. 50. Судороги у цыпленка, обусловленные поражением центральной нервной системы при недостатке токоферола.

(По Pappenheimer, Goettsch a. Jungherr, Storrs Agr. Exp. Sta. Connecticut. Bull. 229, 1939).

трация хлора. Масло из зародышей пшеницы полностью предотвращало развитие этих патологических явлений.

В многочисленном ряде работ разными авторами было подтверждено, что диета, лишенная витамина Е, приводит к дегенерации, к параличам и слабости скелетной мускулатуры (108, 109) у крыс (110—114), кроликов (116, 124), морских свинок (112, 117—119), собак (120, 121) и цыплят (99, 100, 101). Возможно, что эти явления связаны с дегенерацией нервного вещества в спинном мозгу, которая была подробно изучена у подопытных Е-авитаминозных крыс Е и н а р с о н о м Р и н г с т е д о м (16) в 1938 г. Авторы нашли, что появлению параличей предшествует жировое перерождение или склероз клеточных элементов спинного мозга и демиелинизация нервных волокон, как это было обнаружено в седалищном нерве. В опытах на авитаминозных крысах и морских свинках не было найдено зависимости процесса

При гистологическом изучении *m. gastrocnemius* установлена потеря поперечной полосатости. Многие мышечные волокна были сморщены, подверглись некрозу и резорбции. Сарколемма сохранялась в некоторых случаях после распада мышечных волокон. Распадающиеся участки мышечной ткани заполнялись жировыми и другими видами соединительной ткани (115). Еще задолго до проявления гистологических изменений в мышцах, сила их сокращения значительно падает (122). При этом в мышечной ткани понижается содержание креатина и повышается концен-

нейромускул
(123, 125).
Изменени

няются на се
патологическ
ний в содерж
как в скелет
наиболее хара

Однако ф
нарушения мо
ранее проявлен
ческих патолог
жений. Так, К

Хи н е с (12
работоспособнос
semius у крыс,
та очищенной от
ците, понижаетс
юре на 50%, тог
многие фибри
тали гиалиновое

Рядом исследов
писано повышен
ление кислорода
скими мышцами
зных животных
стигающее в некот
ях 200—400%.

Это явление име
то время, когда
рологических па
изменений в
наружить еще не

Было установле
стинки сердечной
менной от Е-авит
больше, чем конт
ва, вызванной недо
ствительность недо

Экстракты серд
нормальные пора
то же время контр
влияния наб
летальные для
в течение неск
предполож

нейромускулярной регенерации от уровня выдаваемых доз витамина Е (123, 125).

Изменения в мышцах у Е-авитаминозных крыс не распространяются на сердце, в котором О л ь к о т т (112) не нашел никаких патологических изменений. Не было найдено также никаких изменений в содержании липоидов в сердце подопытных кроликов, в то время как в скелетной мускулатуре повышение содержания жира было наиболее характерным явлением для авитаминоза Е (124).

Однако функциональные нарушения могут иметь место ранее проявления морфологических патологических изменений. Так, К н о у л ь т о н и Х и н е с (122) нашли, что работоспособность *m. gastrocnemius* у крыс, находящихся на очищенной от витамина Е диете, понижается по крайней мере на 50%, тогда как лишь немногие фибриллы претерпели гиалиновое перерождение.

Рядом исследователей было описано повышенное потребление кислорода дистрофическими мышцами Е-авитаминозных животных (126—129), достигающее в некоторых случаях 200—400%.

Это явление имеет место и в то время, когда никаких морфологических патологических изменений в мышцах обнаружить еще не удается (130).

Было установлено, что пластинки сердечной мышцы, полученной от Е-авитаминозного животного, потребляли кислорода на 40% больше, чем контроль (131). При мускульной дистрофии у кроликов, вызванной недостатком в пище витамина Е, сильно повышается чувствительность сердечной мышцы к экстрактам из задней доли гипофиза. Экстракты поражают ее в таких дозах, которые хорошо переносят нормальные контрольные животные (131).

В то же время наблюдается высокая резистентность в отношении токсического влияния сердечных глюкозидов. Дозы дигоксина (*digoxin*), летальные для нормальных животных, безболезненно переносятся в течение нескольких дней подопытными животными. Было высказано предположение, что гибель Е-авитаминозных животных на



Рис. 51. Утенок, страдающий миопатией на почве недостатка токоферола. Он не способен самостоятельно стоять на ногах.

(По Pappenheimer, Goettsch a. Jungherr, Storrs Agr. Exp. Sta. Connecticut. Bull. 229, 1939).

поздних стадиях мышечной дистрофии обусловлена поражением сердечной мышцы (131).

Недостаток витамина Е в пище отрицательно влияет на обмен витамина А. Резервы витамина А в организме крыс, долгий период времени находившихся на



Рис. 52. Последняя стадия развития атаксии и пареза у крысы при хроническом авитаминозе Е.
(По Einarson a. Ringsted, Effect of Chronic Vitamin E deficiency. Copenhagen, 1938).

условиях оказались равными по степени своего антиокислительного действия на каротин и витамин А (209). γ -Токоферол при повышенной

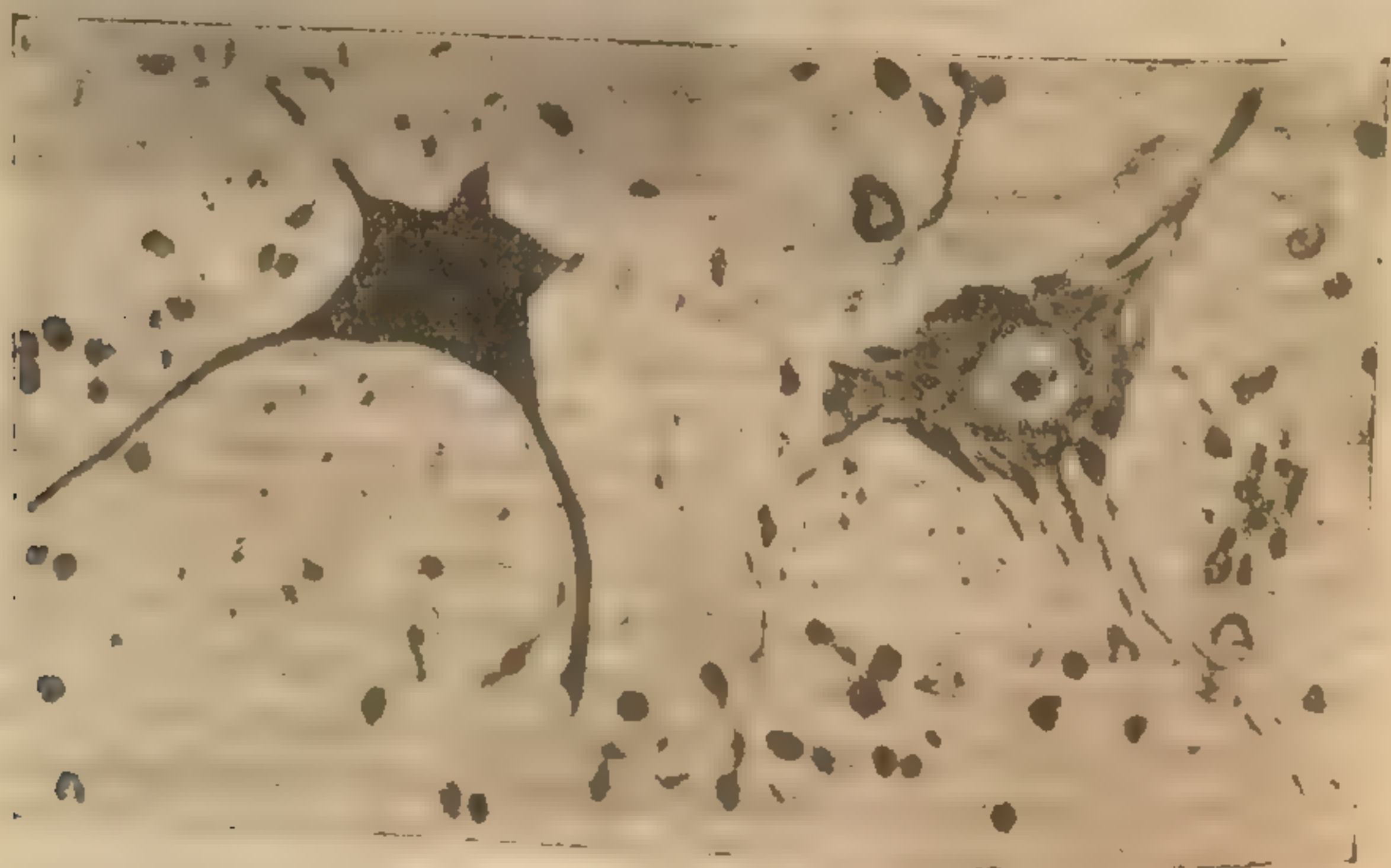


Рис. 53. Продольный разрез через восьмой грудной сегмент спинного мозга крысы при хроническом авитаминозе Е. Нормальная (левая) и склеротическая (правая) клетка переднего рога мозга.

(По Einarson a. Ringsted, Effect of Chronic Vitamin E deficiency. Copenhagen, 1938).

температур
ратуре α -то
щей (35).

7. МЕ

Относитель
высказан ряд
не получила

Ввиду того
впечатление о
функции разм
ческую связь

Еще в 1927
(132, 133), что то
витамина Е бл

и фолликулин
низмом только

В том же год
Еновариальный
их действие н

Дингема у
ина Е тождеств

половому гормон
рыми общими физ

Сцарка (1
связь между вита

енное наступлени
экстракт из зародк

рации находился
сению, что витами

вариального горм
дающее деятельнос

жет быть, его дей
137—140) в подобн
сении, содержащ
квенальных крыс
связи с этим автор
действие на яичник
положению, пред
Агнотин Е. Рен
витамина Е подобе
гипофиза. С п а
как Э й л е р,
Фару, утвержда
А. А. Е

температуре был активнее α -формы, но при физиологической температуре α -токоферол обладал наибольшей антиокислительной потенцией (35).

7. МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА Е

Относительно механизма биологического действия витамина Е был высказан ряд гипотез, из которых часть устарела, а другая часть еще не получила достаточного экспериментального подтверждения.

Ввиду того, что на первом этапе изучения витамина Е сложилось впечатление об узко специфической роли этого вещества в обеспечении функции размножения, многие авторы пытались установить генетическую связь между витамином Е и половым гормоном самки.

Еще в 1927 г. Гауровитц, опираясь на данные Гармана (132, 133), что точки кипения овариального гормона и масляных фракций витамина Е близки друг к другу, пришел к выводу, что витамин Е и фолликулин идентичны, или что последний может создаваться организмом только лишь при постоянном притоке витамина Е.

В том же году Фогт (134) высказал предположение, что витамин Е и овариальный гормон стоят по отношению друг к другу очень близко, и их действие на организм находится в большой взаимной зависимости.

Дингемауз (135) нашел, что инъекции или дача *per os* витамина Е тождественны по своему биологическому действию женскому половому гормону, и что оба эти вещества характеризуются некоторыми общими физико-химическими показателями.

Сцарка (136), в своей попытке установить преемственную связь между витамином Е и фолликулином, обнаружил преждевременное наступление течки у ювенальных самок крыс, получавших экстракт из зародышей пшеницы, в котором в значительной концентрации находился витамин Е. Этот эффект привел автора к предположению, что витамин Е или является строительным материалом для овариального гормона, или он представляет собой вещество, возбуждающее деятельность яичников, подобно гипофизарному гормону, или, может быть, его действие осуществляется через гипсфиз. Ферцар (137—140) в подобных же опытах нашел, что экстракт из зародышей пшеницы, содержащий в себе витамин Е, вызывает гиперемию матки у ювенальных крыс. После кастрации этот эффект не наблюдался. В связи с этим автор пришел к выводу, что витамин Е оказывает свое действие на яичник через переднюю долю гипофиза, которая, по его предположению, прекращает свою гормональную функцию при недостатке витамина Е.

Агноли Ренцо (141) также нашел основание утверждать, что витамин Е подобен в своем действии половому гормону передней доли гипофиза. Спагноль (142) удалось вызвать эструс у кастрированных самок крыс инъекцией масла из зародышей пшеницы, в то время как Эйлер, Цондек и Клуссман (143), подобно Ферцару, утверждают, что у кастрированных животных при помощи

инъекции масла, содержащего витамин Е, не удастся восстановить половой цикл.

Х е р б (144, 145) высказал мнение, что витамин Е является веществом, активирующим деятельность ферментов, при помощи которых синтезируется в организме женский половой гормон из гипотетического прогормона.

Предполагая, что витамин Е идентичен фолликулину, Л а й о с Ц с и к (146) пытался излечить бесплодие самок крыс, возникшее от недостатка витамина Е, путем инъекции больших доз менформона. Но его попытка не имела успеха.

А б д е р г а л ь д е н (147—149), разбирая вопрос о механизме действия витамина Е, писал: «Повидимому, он влияет на половые железы и весьма вероятно создает условия, при которых возможны питание и сохранение генеративного эпителия. Возможно, впрочем, что он является предварительной стадией гормона, определяющего ход развития половой системы».

... «Весьма легко можно представить себе непосредственную связь между гормоном передней доли и витамином Е, однако, возможна и косвенная связь: быть может, клетки, сецернирующие гормон, должны быть поставлены в особые условия для того, чтобы выполнить эту важную функцию».

Р е м е з о в (150), теоретически разбирая вопрос о связи фолликулярного гормона с витамином Е, также пришел к заключению, что эти вещества идентичны или близки друг к другу.

Какова же действительно роль витамина Е в синтезе полового гормона самки?

В характеристике авитаминоза Е у самок, данной И в е н с о м и Б ö р р о м (12), мы находим, что половой цикл животных, воспитанных на пище, очищенной от витамина Е, протекает без каких-либо отклонений от нормы. В случае коитуса с нормальным самцом в момент стадии oestrus, зачатие у Е-авитаминозных самок наблюдается в том же проценте случаев, как и у контрольных животных. Следовательно, oestrus у подопытных самок сопровождается полноценной овуляцией.

Транзит яйцеклеток, оплодотворение и имплантация совершаются также нормально. Беременность нарушается в связи со смертью и резорбцией эмбрионов. Окончание этого патологического процесса характеризуется восстановлением полового цикла.

Другими словами, характерным для авитаминоза Е у самок является сохранение функции яичника как в смысле продукции яйцеклеток, так и в смысле продукции полового гормона, обуславливающего эстральный цикл.

Несмотря на это, ряд авторов, как указано выше, нашел возможность утверждать, что половой гормон самки создается через посредство витамина Е.

Если эта точка зрения верна, то необходимо допустить, что отсутствие витамина Е в организме самки должно вести к выпадению гормональной функции яичника, так как без вещества, являющегося

источником овариального гормона или гормона передней доли гипофиза, немислим синтез полового гормона.

В характеристике же авитаминоза Е, данной И в е н с о м (12), нет никаких указаний на дисфункцию яичника и утверждается, что у авитаминозных самок половой цикл не нарушается.

Все же, пытаясь объяснить различие в реакции половых желез самцов и самок на отсутствие витамина Е, И в е н с высказал предположение, что та и другая половые железы одинаково находятся под влиянием этого вещества, но несравненно бо́льшая продукция клеток семенников приводит к более быстрому истощению запасов витамина Е в теле самцов, чем самок.

Не исключена возможность, что малые количества витамина Е в организме самки, не будучи в состоянии обеспечить развитие эмбриона, достаточны для деятельности яичника. Если это так, то продолжительное содержание самок на пище, очищенной от витамина Е, через некоторый период времени должно привести к полной очистке их организма от этого вещества и, в связи с этим, к выпадению функции яичника.

Экспериментальные данные не подтвердили этого предположения.

У подопытных животных через 7—8 и через 10 месяцев после помещения их на очищенную от витамина Е пищу наблюдался нормальный половой цикл. В случае осеменения у них наблюдалась беременность, заканчивающаяся резорбцией эмбрионов. Это указывало на то, что половые железы Е-авитаминозных самок сохраняли свою функцию нормальной, как в смысле продукции полового гормона, так и в смысле продукции яиц (86), в условиях отсутствия витамина Е в организме.

Таким образом упомянутые выше доказательства ряда авторов в пользу существования непосредственной связи между витаминами Е и фолликулином, основанные на некоторых чертах сходства неочищенных фракций витамина Е с препаратами полового гормона, видимо, неверны. Данные, свидетельствующие, что неочищенные фракции витамина Е обладают способностью вызывать преждевременное половое созревание у ювенальных самок, следует объяснить тем, что в этих фракциях витамина Е, добытых в виде масла из зародышей пшеницы, помимо витамина Е, вероятно, находился женский половой гормон, который может быть добыт не только из животных органов и тканей, но и из растительных продуктов. Из зародышей злаков, из цветов, муки, риса и дрожжей разными авторами были получены жирные экстракты, действующие подобно фолликулярному гормону на половую систему самок крыс и мышей (154—157).

Современные данные о химической природе витамина Е (α -токоферола) свидетельствуют о том, что токсферол ничего общего не имеет с фолликулярным гормоном. Результаты же, полученные Ферцаром (137—140), не могут быть объяснены только содержанием в масле из зародышей пшеницы фолликулярного гормона, так как его препараты не вызывали гиперемии матки у ювенальных крыс после кастрации. Автор утверждает, что в его опытах действие на матку происходило через яичник и напоминало эффект, получаемый от гона-

дотропного гормона передней доли гипофиза. Пейсахович (163) выделил из лука вещество, действующее на яичник подобно гипофизарному гормону, но, судя по описанию, ничего общего не имеющее с витамином Е. Не исключена возможность, что в масле из зародышей пшеницы, независимо от содержания витамина Е, имеются вещества, обладающие свойствами стимулировать функцию яичника. Но едва ли необходимо это предположение, чтобы объяснить результаты опытов Ферцара, так как повторение тех же опытов другими исследователями (159, 160) показало несостоятельность выводов Ферцара. Было установлено также, что инъекция экстракта из передней доли гипофиза или экстракта из мочи беременных (пролан) не предотвращает характерной резорбции эмбрионов у Е-авитаминозных самок (159, 160—162).

Кроме того, известно, что у Е-авитаминозных крыс передняя доля гипофиза продуцирует гонадотропный гормон (164—166). Сохранение нормальной яйценоскости Е-авитаминозных кур, так же как сохранение нормального полового цикла у Е-авитаминозных самок крыс, свидетельствует о достаточной продукции гонадотропного гормона гипофиза в их организме.

Перечисленные факты дают основание отрицать какую-либо зависимость от витамина Е синтеза фолликулина и гонадотропного гормона передней доли гипофиза в организме самки. Как же этот вопрос решается в отношении полового гормона самца?

Ивенс (11) и Ивенс и Бёрр (12) установили, что у самцов крыс, страдающих продолжительное время авитаминозом Е (стадия F), исчезает половой инстинкт. Мэсон (50, 151) отметил в эпидидимисе, простате и семенных пузырьках у Е-авитаминозных самцов изменения посткастрационного характера, которые он считал естественным следствием дегенерации семенников.

Ван-Вагенен (152) нашел появление кастрационных клеток в гипофизе Е-авитаминозных животных. Нельсон (164) пришел к выводу, что Е-авитаминоз у самцов крыс, в отличие от самок, вызывает кастрационные изменения в передней доле гипофиза. Физиологическая активность гипофизарных желез Е-авитаминозных самцов была найдена значительно выше активности гипофизов нормальных крыс, но несколько ниже активности гипофизов кастрированных животных.

Конф (153) установил, что недостаток витамина Е ведет к явно выраженным изменениям в структуре передней доли гипофиза. Большая часть базофильных клеток приобретает форму, характерную для ранних посткастрационных изменений. Базофилы увеличиваются в числе и размерах. Добавление масла из зародышей пшеницы или α -токоферола к очищенной от витамина Е пище предохраняло животных от бесплодия, но не полностью предотвращало развитие описанных выше изменений в передней доле гипофиза.

Эти факты наряду с депрессией в развитии вторичных половых признаков у некоторой части подопытных самцов, продолжительное время лишенных витамина Е, свидетельствуют о частичной или,

в некоторых случаях, полной потере продукции полового гормона, что может быть обусловлено:

1) выпадением гормональной функции передней доли гипофиза у Е-авитаминозных животных или

2) существенным нарушением структуры, а в связи с этим и функции той части семенника, которая продуцирует половой гормон, или

3) понижением способности клеток семенника, синтезирующих половой гормон, реагировать на активизирующие их деятельность агенты (гормон передней доли гипофиза), т. е. повышением порога раздражимости этих клеток, или, наконец, тем, что

4) витамин Е является веществом, из которого или при посредстве которого синтезируется половой гормон в организме самца.

Первое предположение должно быть исключено в связи с тем, что была установлена (153, 164, 167) полная сохранность гормональной активности передней доли гипофиза у самцов при авитаминозе Е.

Если депрессия в зависимых половых признаках самца находится в связи с нарушением структуры семенника при авитаминозе Е, то следует ожидать, что введение в пищу подопытных животных избытка витамина Е не должно положительно отразиться на продукции полового гормона до восстановления структуры железы.

Экспериментально было показано (86), что, несмотря на полное отсутствие зародышевых элементов, семенники способны продуцировать свой гормон на нормальном уровне при выдаче животным витамина Е. При этом в сохранившихся клеточных элементах (межуточная ткань и клетки Сертоли) не наблюдается каких-либо резких перемен. Только в некоторых случаях клетки Сертоли восстанавливают нормальные размеры своего ядрышка. Таким образом, гормональная деятельность семенников подопытных самцов повышается до нормального уровня после продолжительного введения в пищу витамина Е, и этому восстановлению гормональной функции не предшествуют какие-либо существенные изменения в структуре дегенерировавших половых желез.

Отсюда совершенно ясно, что случаи понижения продукции полового гормона самца при авитаминозе Е обусловлены не нарушением структуры семенника, а какими-то иными причинами.

Экспериментальная проверка (86) также не оправдала предположение, что витамин Е является веществом, из которого создается мужской половой гормон. Инъекция значительных доз пролана Е-авитаминозным самцам, у которых семенные пузырьки и простата были в состоянии депрессии, неизменно вела к восстановлению этих органов до обычных размеров.

Избыточная продукция полового гормона самца при помощи искусственной стимуляции семенников проланом в организме, полностью очищенном от витамина Е, послужила основанием к выводу, что витамин Е не является тем субстратом, из которого создается мужской половой гормон.

Из этого факта также видно, что при авитаминозе Е семенные пузырьки и простата не теряют свою способность реагировать на половой гормон.

Как выше указано, гонадотропный гормон продуцируется передней долей гипофиза самца при авитаминозе Е. Следовательно, недостатком этого вещества в организме нельзя объяснить понижение продукции полового гормона семенником. Но, с другой стороны, инъекция избытка гонадотропного гормона вызывает повышение продукции полового гормона самца при авитаминозе Е. Этот факт свидетельствует, что продуцирующие гормон элементы семенника в некоторой степени теряют чувствительность к гормональным стимуляторам. У них повышается порог раздражимости, в связи с чем они требуют для своей деятельности весьма значительной концентрации гонадотропных веществ в организме, превышающей во много раз пределы физиологического уровня.

Каковы причины, обуславливающие это явление?

Возможно, что витамин Е является веществом, необходимым для метаболизма этих клеток, и его отсутствие снижает их чувствительность к стимуляторам гормонального порядка. Или в отсутствие витамина Е в организме животных возникают токсичные продукты обмена, депрессирующим образом влияющие на клетки, продуцирующие гормон. Второй вариант, повидимому, ближе к действительности (86).

При изучении действия концентратов витамина Е на культуры тканей было найдено некоторое стимулирующее влияние, в связи с чем было предположено, что витамин Е необходим для клеточного роста и пролиферации (168, 169), и что поражение семенника и развивающегося эмбриона при авитаминозе Е происходит исключительно вследствие присущей им чрезвычайно большой метаболической активности и необыкновенно высокой продукции клеток.

И в е н с о м и Б ö р р о м (12) также было высказано предположение, что витамин Е в организме, повидимому, имеет какое-то отношение к процессам, связанным с клеточным делением.

М а с о н (151), исходя из факта, что при авитаминозе Е в первую очередь страдают семенник у самца и развивающийся эмбрион у самки, являющиеся очагами интенсивной клеточной пролиферации, искал возможность установить связь витамина Е с синтезом хроматина. Автор указал, что центральная нервная система у вновь рожденных крысят также характеризуется исключительной активностью процессов размножения и созревания клеток, которые, очевидно, значительно превышают по своим размерам те же процессы в других тканях тела животного в этот период его раннего постэмбрионального существования.

Действительно вес мозга крысы увеличивается с момента рождения от 0,217 г до 1,488 г к 45-му дню жизни. (Вес мозга самца в возрасте одного года равен 1,95 г) (170). Наиболее острый период роста и развития мозга приходится на период первых 23 дней жизни, к концу которого мозг достигает веса 1,2 г. Миэлинизация коры мозга у крысы наиболее активна происходит между 10-м и 35-м днем возраста, и

мощность коры по числу кортикальных нервных клеток и их размеров достигает почти полного развития в возрасте 20 дней (171). Увязывая эти данные с исследованием И в е н с а и Б ö р р а (105, 172), в котором авторы показали, что у крысят, питающихся молоком Е-авитаминозной матери, развиваются явления паралича, М а с о н приходит к выводу, что витамин Е безусловно необходим для раннего развития и для функции нервной системы у крыс и что эта обостренная необходимость обуславливается, повидимому, избытком митозов и усиленным образованием некоторых клеточных компонентов, необходимых для нормальной функции клеток нервной ткани.

Таким образом, от недостатка витамина Е в первую очередь страдают органы и ткани (семенник, эмбрион, мозг крысят), для которых характерна усиленная пролиферация клеток. Другими словами, по мнению автора, витамин Е необходим для осуществления клеточного деления. Наблюдения, проведенные над зародышевыми клетками семенника, показывают, что характерным явлением при авитаминозе Е следует считать разжижение хроматина в клетках. Это изменение физического состояния ядер, наряду с увеличением восприимчивости хроматинового материала к железному гематоксилину, свидетельствует, по мнению автора, о некоторых изменениях в производных нуклеиновой кислоты в хроматиновом материале ядра. Но еще не установлено, характерен ли хромолизис для патологических изменений, вызываемых Е-авитаминозом в клетках развивающегося эмбриона и в нервной системе молодых животных. Может быть, эти ткани, в отличие от семенника, более лабильны и реагируют на недостаток витамина Е общим нарушением процесса размножения клеток.

Перечисленные соображения приводят автора к предположению, что витамин Е играет весьма существенную роль в активности ядра клетки и что витамин Е, повидимому, необходим для поддержания нормальной физико-химической структуры хроматина ядра или для некоторых метаболических процессов, связанных с синтезом молекулы хроматина.

А д а м с т о н (173) опубликовал краткое сообщение, в котором также утверждал, что роль витамина Е в организме животных чрезвычайно тесно связана с ядрами клеток в периоде их деления. К этому заключению автор пришел на основании изучения авитаминоза Е у птиц. Характерным патологическим явлением для авитаминоза Е Адамстон считает дегенерацию и разрушение некоторых тканей и замену их новой пролиферацией клеточных элементов недифференцированного типа, берущих свое начало из ретикулярного синцития.

Перечисленные гипотезы об ответственной роли витамина Е в обеспечении процессов клеточного деления и об его участии в создании нормальной структуры хроматина ядра еще не были подтверждены прямыми доказательствами.

Если бы действительно роль витамина Е сводилась к регуляции механизма клеточного деления, или он являлся бы субстратом, необходимым для синтеза молекулы хроматина, то в отсутствие столь

жизненно важного вещества организм должен быстро погибнуть. Но авитаминоз Е характеризуется сравнительно хорошим общим состоянием здоровья животных в течение нескольких первых месяцев эксперимента. И только после крайне длительного недостатка витамина Е у взрослых животных поражаются нервная и мышечная ткани.

Допуская, что роль витамина Е тесно связана с размножением клеток, мы должны ожидать, что не только в зрелом семеннике, развивающемся эмбрионе и нервной системе молодых крыс должны иметь место патологические явления при авитаминозе Е, но и в других органах и тканях при явлениях регенерации. Имеющиеся факты из хирургической практики говорят за то, что застывание ран у оперированных Е-авитаминозных животных почти не отстает от контроля, и что витамин Е не имеет специфического влияния на размножение клеток при застывании ран (174). Наблюдавшееся некоторое ускорение регенерации ткани при введении витамина Е было подобно эффекту, вызывавшемуся введением витаминов А или D. Наибольший эффект был получен от комбинации всех этих веществ.

Предположение, что роль витамина Е в организме сводится к обеспечению ассимиляции железа было высказано С а й м о н д с о м, Б е к к е р о м и М а к к о л л е м о м (175). Эта гипотеза была недостаточно обоснована фактическим материалом и была опровергнута исследованиями других авторов (167, 176).

Гипотеза об ответственной роли витамина Е в липоидном обмене была высказана К у д р я ш о в ы м в 1937 г. (177). Автору казалось малообнадеживающим предположение о физиологической роли витамина Е как регулятора механизма клеточного деления или как субстрата, необходимого для синтеза молекулы хроматина, ибо в отсутствие столь важного для жизни вещества организм безусловно должен был бы быстро погибнуть. Авитаминоз же Е характеризуется хорошим общим состоянием здоровья животных в течение нескольких первых месяцев эксперимента, пока клетки спинного мозга еще не подверглись дегенерации.

В процессе изучения стерильности животных, возникающей вследствие действия продуктов распада жиров, возникло предположение, что этот вид бесплодия, несмотря на ряд характерных отличий, все же очень близок по своей природе к авитаминозу Е. При бесплодии, возникающем от действия продуктов распада жиров, наблюдается более ранняя гибель оплодотворенного яйца, чем при авитаминозе Е. Наибольший процент гибели эмбрионов падает на момент имплантации или на время завершения имплантации (178), в то время как при авитаминозе Е эмбрион большей частью остается живым до 11—12-го дня беременности (12).

Но это различие не имеет принципиального характера, так как при снижении дозировки активных веществ наблюдались случаи более поздней гибели эмбрионов (86, 179). В то же время И в е н с и Б ö r r (12) отметили, что при остром авитаминозе Е наблюдаются случаи ранней гибели эмбрионов крыс с последующей их резорбцией.

о чем можно судить по появлению крови во влагалище к концу первой недели беременности или вскоре после этого.

Таким образом, основное различие между тем и другим видом бесплодия сводится к разной степени остроты процесса, которая, очевидно, в свою очередь, зависит от разницы в степени вредного влияния на эмбрион. Бесплодие же самцов в том и другом случаях имеет немало основных общих признаков (86).

В связи с этим автор предположил, что гибель эмбрионов и разрушение зародышевого эпителия семенников при авитаминозе Е, повидимому, обусловлены появлением в организме токсических веществ. Какова же природа этих веществ?

Из литературных источников об авитаминозе Е известно, что скорость проявления этого авитаминоза находится в большой зависимости от состава очищенной от витамина Е пищи подопытных животных. Повышение процента содержания жира в диете ускоряет проявление авитаминоза Е (47—49). Замена жира декстрином или крахмалом удлиняет срок сохранения плодовитости (до проявления авитаминоза Е) (180—182, 191). В экспериментах И в е н с а и Б ö р р а (12) на очищенной от витамина Е пище, содержащей 24% жира, обычно бесплодие у самцов проявлялось к 3—4 месяцам их жизни. В группе же самцов, получавших диету № 201, содержащую всего только 5% жира, бесплодие наступило только к 13-му месяцу их жизни.

Группа молодых самок (54 крысы), получавшая ту же диету № 201, в результате первой беременности дала жизнеспособный помет (в 83%). Самки же (33 животных), получавшие такую же пищу, но с повышенным до 15% содержанием жира, только в 8% случаев были плодовиты по достижении половой зрелости (12).

При добавлении к рациону витамина Е в виде масла из зародышей пшеницы в количестве до $\frac{1}{3}$ общего веса корма среди беременных самок в 21,2% случаев наблюдалась резорбция эмбриона. На корме же, содержащем свежий салат вместо избытка масла, резорбировали своих эмбрионов только 7,4% беременных самок. На обычной пище резорбция эмбрионов была установлена в 7,5% случаев (12). Таким образом, несмотря на избыток витамина Е, повышение процента содержания в пище жира вело к повышению процента случаев резорбции эмбрионов у нормальных самок.

Приведенные факты безусловно говорят ■ пользу того, что процент содержания жира ■ пище, с одной стороны, оказывает влияние на скорость проявления авитаминоза Е у подопытных животных и, с другой, влияет на способность нормальных самок вынашивать плод. На этом основании было допущено (89, 177), что предполагаемое появление токсических веществ в организме Е-авитаминозных животных должно быть связано с жировым обменом, и что роль витамина Е в организме, возможно, сводится к обеспечению нормального химизма при усвоении и использовании липоидов.

В связи с тем, что токсическое действие жиров, жирных кислот и стерина обусловлено окислением их *in vitro*, можно предполагать, что *in vivo* возможен подобный же процесс. Интенсивность этого

процесса, вероятно, снижается в присутствии витамина Е. В отсутствие же витамина Е этот процесс значительно усиливается и приводит к накоплению в организме токсических продуктов, поражающих эмбрион у беременных самок и зародышевый эпителий в семенниках самцов.

Проведенный эксперимент действительно убедил в том, что отсутствие витамина Е ведет к накоплению в организме животных токсических веществ, вызывающих смерть и резорбцию эмбрионов в беременной матке крысы. Общая физико-химическая характеристика этих веществ, извлеченных из тела подопытных животных в неомыляющейся фракции, близка к характеристике тех токсинов, которые были получены из прогорклого жира (86). Черты различия в патологии беременности, возникающей от авитаминоза Е и от введения продуктов распада жиров, очевидно, обусловлены тем, что в первом случае, повидимому, имеет место хронический, а во втором острый токсикоз.

Витамин Е не вступает в химическое взаимодействие с этими токсическими веществами (86). Можно предполагать, что его роль как антиоксиданта сводится к предотвращению возникновения токсических продуктов на базе окисления некоторых веществ (жирных кислот или, может быть, стерина) в организме животных. Ряд продуктов окисления жирных кислот, как было показано в эксперименте, обладает токсическим действием на эмбрион (86, 183), вызывает явление Е-авитаминоза у самок, питающихся естественной пищей.

Почему эти токсические вещества обладают как бы избирательным действием на эмбрион и на зародышевый эпителий семенника? Этот вопрос аналогичен вопросу о разном проявлении симптомов авитаминоза Е у самцов и самок.

Некоторые авторы (151, 168, 169, 173) на последний вопрос пытались ответить тем, что в эмбрионе и семеннике наблюдается массовое клеточное деление, а витамин Е, повидимому, необходим для этого процесса.

С точки зрения анализируемой гипотезы, различное проявление авитаминоза Е у разных полов обусловлено тем, что у самца наиболее чувствительным к возникающим токсинам при авитаминозе Е является семенник, а у самки — развивающийся эмбрион. Эта повышенная по сравнению с другими органами и тканями чувствительность эмбриона и семенника, очевидно, объясняется высокой активностью в делении их клеток. По данным Сайда (184), Рупперта (185), Шлейпа (186), наиболее чувствительным периодом в жизни клетки к действию некоторых ядов и физических агентов (лучи Рентгена, ультрафиолетовые лучи и др.) является время митотического деления. Отсюда ясно, почему эмбрион и семенник, являющиеся очагами митозов, остро реагируют на продукты окисления жирных кислот. Кроме того, становится понятным, почему в семеннике гибнет только зародышевый эпителий, клетки которого находятся в постоянном делении, и сохраняются межуточная ткань и клетки Сертоли, в которых не наблюдается митозов.

Гибель эмбриона курицы при недостатке в пище несушки витамина Е не может быть предотвращена инъекцией витамина Е непосредственно в яйцо (187). Положительный эффект может быть получен только через посредство введения достаточной дозы витамина Е в организм несушки. Этот, не поддававшийся объяснению, факт легко может быть расшифрован с точки зрения последней гипотезы. Гибель эмбриона курицы при инкубации яиц, полученных от Е-авитаминозной несушки, повидимому, обуславливается наличием в яйце токсических веществ, внесенных в него из материнского организма. Инъекция в яйцо витамина Е не инактивирует и не устраняет этих веществ, так как витамин Е не вступает с ними во взаимодействие. Скармливание же несушке витамина Е ведет к прекращению образования токсических продуктов и в связи с этим к освобождению ее организма от этих веществ; после этого снесенные птицей яйца развиваются нормально, так как они не содержат токсинов, препятствующих нормальному развитию эмбриона.

Бесплодие, возникающее вследствие поедания пищи, содержащей токсические вещества — продукты распада жиров, или бесплодие, возникающее на почве образования подобных же токсинов в организме вследствие недостатка витамина Е, не может быть устранено одними и теми же мерами, хотя гибель эмбрионов в том и другом случаях обусловлена одними и теми же или близкими по своей природе факторами. В первом случае токсины поступают в организм из экзогенного, а во втором из эндогенного источников. Избыток витамина Е не может устранить вредного действия «продуктов распада жиров», поступающих с пищей, так как витамин не вступает в антагонистическое взаимодействие в химическом и физиологическом смысле с этими веществами. Но избыток витамина Е излечивает бесплодие, возникающее от действия токсинов, происходящих из эндогенного источника на базе авитаминоза Е. Это излечение обуславливается, конечно, не прямой нейтрализацией вредных веществ, а путем установления в организме условий, при которых в процессе обмена значительно понижается образование токсинов, убивающих эмбрион и зародышевый эпителий (86).

В согласии с перечисленными данными находятся исследования, опубликованные в последние годы. Так, Бёрр с сотрудниками (188, 189) показал, что жир из тела крыс, которые воспитывались с момента отнятия от материнской груди до 100-дневного возраста на диете, очищенной от витамина Е, ненормально легко поддается окислению атмосферным кислородом в ненасыщенных звеньях $C=C$. Добавление же к диете таких крыс единственной дозы α -токоферола, равной 200 мг, восстанавливает до нормального уровня устойчивость жира против окисления. Это действие было специфично, так как никакие другие антиоксиданты, кроме токоферолов, не давали положительного результата.

В то же время было подтверждено, что бесплодие, вызываемое у животных введением в организм продуктов окисления жиров, действительно по своим симптомам тождественно авитаминозу Е (190).

8. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНОВ Е

Из трех естественных токоферолов наиболее биологически активен α -токоферол, β - и γ -формы, отличающиеся от α -токоферола только тем, что у них отсутствует одна из трех метильных групп в ароматическом ядре, в два или три раза менее активны (24).

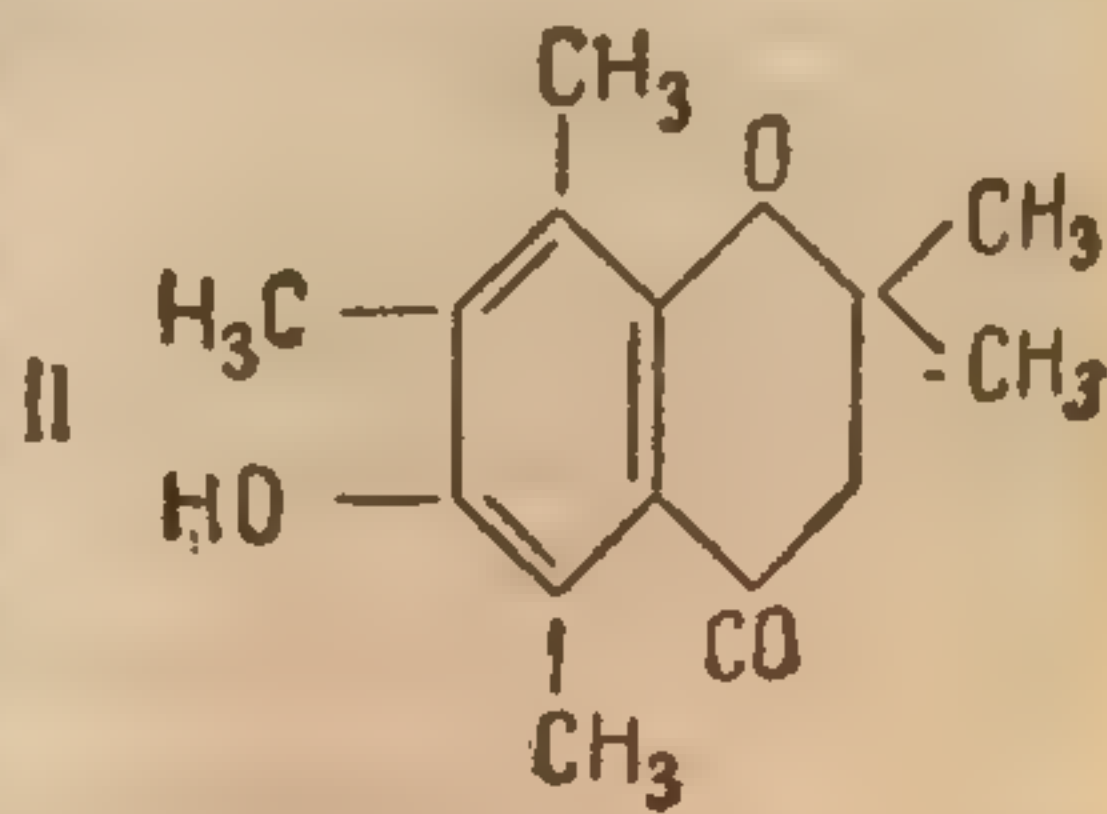
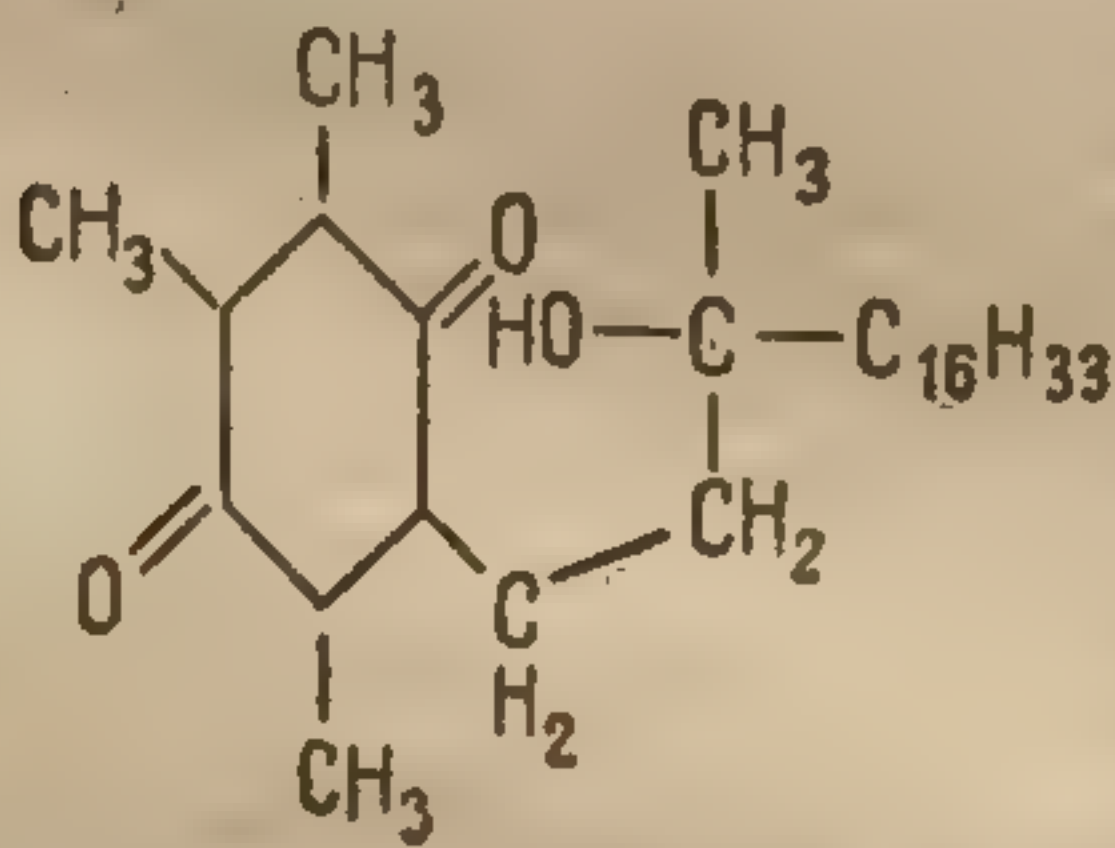
Каррер с сотрудниками (211) синтезировал *dl*- α -токоферол и нашел (212), что его биологическая активность близка или даже тождественна активности естественного *dl*- α -токоферола.

Однако произведенное другими авторами биологическое испытание на активность α -, β -, γ -токоферолов в чистой форме и в виде кристаллических эфиров органических кислот, а также соответствующих синтетических *dl*-токоферолов показало, что естественный α -токоферол оказался приблизительно на 50% более активным, чем синтетический *dl*- α -токоферол. Естественный β -токоферол по своей биологической активности на 100% превышает активность синтетического *dl*- β -токоферола. В отношении же γ -токоферола вопрос не был разрешен, так как при параллельной проверке в двух разных лабораториях получены разные результаты: в одной из них — синтетическая *dl*-форма была найдена вдвое менее активной по сравнению с натуральным препаратом, в другой лаборатории активность синтетического *dl*- γ -токоферола была установлена в десять раз ниже активности естественной формы (213).

Токоферол-хинон (I) вопреки ранее опубликованным данным, утверждающим его полную биологическую инактивность (214—218), в действительности обладает свойствами витамина Е в той же самой степени, как и α -токоферол (200, 201).

Сложные эфиры α -токоферола и органических кислот обладают высокой степенью биологической активности (219). Уменьшение числа метильных групп в ароматическом ядре, как указано было выше, или замена какой-либо из них на этильную

группу ведет к понижению биологической активности (220) и приводит к полной потере активности, если остается только одна метильная группа (221, 222). То же явление наблюдается при укорочении боковой цепи фитола (223—225). Соединения, у которых полностью отсутствует боковая цепь или вместо длинной алифатической цепи имеется только одна метильная группа, все были найдены неактивными (226). Примером такого вещества может являться пентаметил-оксихромон (II), не обладающий свойствами витамина Е (27).



С другой стороны, испытание таких веществ, как производных дурогидрохинона, показало, что некоторые из них обладают слабой активностью витамина Е (27, 227, 228). Так, дурогидрохинон проявил активность в навеске 0,5 г. Эфиры дурогидрохинона, например, монооктадециловый, монододециловый и моноцетиловый эфиры, показали некоторую активность в навеске 100—250 мг. Орто- и пара-ксилогидрохиноны, в отличие от мета-формы, активны в дозах 100 мг (229).

Среди кумаринов также были найдены некоторые производные, обладающие очень слабой биологической активностью.

9. ИНГИБИТОРЫ ВИТАМИНОВ Е .

Нельсон, Геллер и Фультмер (191) показали, что при замене в искусственной диете 15% свиного топленого сала на 15% декстрина, плодовитость животных, воспитанных на этой пище, была нормальной в продолжение шести генераций. На пище же, богатой жиром (т. е. с 15% сала), животные были абсолютно бесплодны. Андерегг (180) пришел к подобному же выводу, наблюдая потерю плодовитости у крыс, вскормленных на диете, состоящей из 50% цельного сухого молока, 38% крахмала, 10% свиного топленого сала и 2% солевой смеси, и сохранение плодовитости при замене сала на соответствующее количество декстрина. Автор предположил, что для обеспечения размножения необходимо в синтетической диете сохранять определенное соотношение между жирами и протеинами.

Маттиль, Карман и Клайтон (181) также установили определенную зависимость в наступлении бесплодия от порции жира, входящего в пищу. Авторы свидетельствуют, что существует количественная зависимость минимальной дозы витамина Е, необходимой для обеспечения половой функции животных, от состава пищевого рациона. Клайтон (182), изучая действие пищевых смесей, содержащих в своем составе свиное топленое сало и лишенных его, установил в опытах на нескольких сотнях животных, что присутствие в пище ненасыщенных жиров животного происхождения безусловно отрицательно отражается на плодовитости. Автор пытался связать это явление с разрушающим действием жиров на витамин Е в пищевых продуктах.

Ивенс и Бёрр (192) нашли что свиное топленое сало в количестве 22% к общему составу рациона каким-то способом инактивирует витамин Е, заключенный в зародышах пшеницы. Снижение процента содержания сала до 7,7% обеспечивало сохранность витамина Е. Подобным же образом действовали гидрогенизованное хлопковое масло и олеиновая кислота, в то время, как сливочное масло, рыбий жир в небольших концентрациях и стеариновая кислота не разрушали витамина Е в кормах.

Авторы пришли к предположению, что богатая жиром пища ведет к неусвоению кишечником части жира, и витамин Е, растворяющийся в жирах, выводится с неусвоенным жиром. Но в дальнейшем авторы

(193) отказались от этой гипотезы о механическом удалении витамина Е с неусвоенными жирами из кишечника и пришли к выводу, что в жирах содержится фактор, разрушающий витамин Е и возникающий в связи с прогорканием жира. Авторы обратили внимание на то, что крысы, питавшиеся пищей, состоящей из казеина, крахмала, солей и 5% молочного жира, сохраняли свою плодовитость (молочный жир содержит в себе витамин Е). Но когда к этой пище было добавлено еще топленое сало в количестве 10%, животные через некоторый период времени стали бесплодными. Повышение процента жира в пище не могло само по себе вызвать бесплодия, так как в контроле при замене сала на то же количество масла плодовитость сохранялась. Отсюда авторы допустили, что свиное сало обладает нейтрализующими свойствами по отношению к витамину Е.

Олеиновая кислота обладала более выраженным противовитаминным действием, чем топленое свиное сало.

Чтобы окончательно решить вопрос, насколько повинны вещества, возникающие при распаде жиров и жирных кислот, в антивитаминном действии, И в е н с поместил олеиновую кислоту, топленое свиное сало, сливочное масло и масло из зародышей пшеницы при температуре 35° С на воздух и свет. Через две недели в таких условиях все названные продукты приобрели прогорклый вкус и острый неприятный запах, причем олеиновая кислота, свиное сало и сливочное масло после прогоркания приобрели резко выраженные антивитаминные свойства. Активные вещества оставались в неомыляющейся фракции.

М э т т и л л ь (78) также установил, что окисление жиров, сопровождающееся прогорканием, ведет к разрушению в рационе витамина Е (и А).

К е м м и н г с и М э т т и л л ь (194) провели подробное изучение самоокисляемости ряда различных жиров. Степень самоокисляемости жиров определялась путем изучения продолжительности периода, необходимого для адсорбции кислорода. Было установлено, что рыбий жир и свиное топленое сало обладают чрезвычайно большой степенью самоокисления, а молочный жир, хлопковое масло, стеарин и гидрогенизированное хлопковое масло — значительно меньшей самоокисляемостью. Была найдена явная корреляция между скоростью проявления авитаминоза Е и самоокисляемостью жира, входящего в искусственную диету подопытных животных. Например, включение в рацион смеси гидрогенизированного хлопкового масла и молочного жира в достаточной степени обеспечивало плодовитость крыс; включение же смеси свиного сала с рыбьим жиром вело к бесплодию. Среднее положение занимали жировые смеси, состоящие из комбинации хлопкового масла с рыбьим жиром.

Авторы пришли к выводу, что активность и сохранность витамина Е, находящегося в жирах, зависят от подвергающихся самоокислению частей данного сорта жира и от присутствия в нем веществ (антиоксидантов), задерживающих процесс окисления. Эти вещества (антиоксиданты) каким-то образом связаны с витамином Е. Их тормозя-

шее действие на самоокисление жиров и консервацию витамина Е, очевидно, обусловлено наличием гидроксильных групп.

Нейтрализация витамина Е при соприкосновении с некоторыми жирами была отмечена и другими авторами (195).

Вторая линия исследований, дающая материал в пользу существования веществ, обладающих специфическим антагонистическим действием по отношению к витамину Е, была начата работой Уоддла и Стинбока (196), в которой авторы показали, что активность витамина Е полностью теряется при обработке естественных пищевых продуктов хлорным железом.

В последующих экспериментах (194) было установлено, что обработка пищевого рациона эфирным раствором (водный раствор не оказывает действия) хлорного железа, вызывает бесплодие не только у самок, но и у самцов крыс. Под влиянием хлорного железа, по мнению авторов, в пищевых продуктах возникает вещество, обладающее активным действием против витамина Е. Оказалось также, что, несмотря на избыток витамина Е, введенного в рацион животных, присутствие антивитамина полностью прекращало размножение животных. Авторы высказали предположение, что хлорное железо является агентом, ускоряющим окисление, и тем самым вызывающим разрушение витамина Е не только в пищевых продуктах, но и в организме животных.

Более поздние эксперименты, проведенные Кудряшовым (86, 178, 179, 183, 197, 198) по изучению антагонистического взаимодействия продуктов распада жиров с витамином Е, показали, что прогорклый жир и витамин Е не вступают в химическое взаимодействие. Вещества, возникающие с прогорканием жиров, обладают самостоятельным токсическим действием на развивающийся эмбрион, независимо от наличия или отсутствия витамина Е.

При введении этих токсических веществ в организм самки нормальная функция яичника не нарушается. Оплодотворение яиц совершается в обычном проценте случаев, но чрезвычайно сильно снижается процент имплантации яиц. В случае же завершения имплантации наблюдается гибель и резорбция эмбрионов у крыс около 8-го дня беременности.

Было установлено, что возникающие в процессе прогоркания жиров вещества вызывают временное бесплодие у самок кроликов так же, как и у кошек. Таким образом была доказана видовая неспецифичность в действии продуктов распада жиров. Изучение маток беременных крыс выявило, что активное вещество в основном влияет не на половую систему самки, а на развивающийся эмбрион, который погибает или в начале процесса имплантации или вскоре после его завершения. Было найдено также, что активное вещество возникает в жирах при их прогоркании в стерильных условиях, следовательно, оно не является продуктом жизнедеятельности микроорганизмов.

Поликарпова (199) нашла, что активное вещество не влияет ни в какой степени на созревание яйца в яичнике и его развитие после

оплодотворения до момента имплантации. Гипофиз также не страдает от действия продуктов распада жиров, он сохраняет продукцию гонадотропного гормона на нормальной высоте. Продукция гормона желтого тела совершается нормально. Щитовидные железы подопытных животных не имели отклонения от нормы. Длительное ежедневное введение (до 140 дней) активных доз стерилизующего вещества в организм самок кроликов до овуляции не влияет на последующий нормальный ход развития эмбрионов.

В процессе химического анализа прогорклых жиров и олеиновой кислоты, подвергавшейся длительной аэрации, было установлено (183), что активные вещества не разрушаются от действия щелочи и сохраняются в неомыленном остатке. Они растворяются в серном эфире



Рис. 54. Эмбрионы кошки на 26-й день развития. Снизу нормальный эмбрион от контрольной самки. Сверху резорбирующийся эмбрион (в оболочках) от кошки, получавшей продукты окисления жирных кислот.

(По Кудряшову, Уч. записки Моск. Гос. Университета, 32, 1940).

и находящихся в нем стеринов, и следует предполагать, что возникновение кето- (альдегидо-) группы ведет к появлению активности в стериновой фракции. На основании этих материалов был произведен синтез высокомолекулярных кетонов и изучено их действие на плодовитость самок. Из кальциевых солей смеси жирных кислот свиного сала и чистой олеиновой и чистой пальмитиновой кислот путем сухой перегонки был получен ряд кетонов (183). Подробно изучено действие фракции с температурой перегонки в 315° , полученной из кальциевой соли олеиновой кислоты; фракции с температурой перегонки в 310° , полученной от смеси кальциевой соли жирных кислот свиного сала; фракции с температурой перегонки в 280° , полученной

из кальциевой соли пальмитиновой кислоты. Последний кетон имеет формулу $(C_{15}H_{31})_2CO$.

Полученные препараты в небольших дозах (около 0,01 г) вызывали бесплодие у самок крыс. При гистологическом изучении полных серий срезов с кусочков маток подопытных животных было установлено, что у большинства самок, получивших кетоны, обладавшие резкой активностью, имплантация яиц не совершалась. В тех случаях, когда наблюдалось на 8—9-е сутки беременности выделение крови в полость матки или во влагалище, было найдено нарушение яйцеклетками целостности слизистой эндометрия в местах, где начинался процесс имплантации. В этих случаях обнаружено разрушение эпителия и стромы эндометрия, иногда сопровождавшееся появлением децидуальных клеток, которые быстро подвергались обратному развитию путем фибробластического перерождения или некроза. В более редких случаях при действии активных препаратов развитие децидуальных клеток достигало к 10-му дню беременности значительных размеров, несмотря на гибель эмбрионов во время имплантации. В таких плацентах не удавалось найти остатков эмбриона. Были также случаи резорбции эмбриона и плаценты после завершения имплантации (86, 179).

Как было описано выше, обработка естественных пищевых продуктов эфирным раствором хлорного железа, по мнению Уоддлэ и Стинбока, приводит к разрушению витамина Е.

Кудряшов (86) экспериментально показал, что бесплодие, возникающее в связи с питанием продуктами, обработанными эфирным раствором хлорного железа, обусловлено активизацией процесса прогоркания жиров, и что хлорное железо является агентом, ускоряющим процесс образования в жирах токсических продуктов, но оно не разрушает витамина Е в организме животных.

Имерсон, Имерсон и Ивенс (200) в 1940 г. химическим путем доказали, что под влиянием хлорного железа α -токоферол переходит в α -токохинон, который в чистом виде обладает биологической активностью витамина Е в той же степени, как и α -токоферол. Авторы указали, что данные Уоддлэ и Стинбока (196, 197) о разрушении витамина Е хлорным железом находятся в противоречии с результатами их исследования. Эти данные были подтверждены в последующей работе (201).

Вуллей (202, 203) в 1944—1945 гг. установил, что α -токохинон является ингибитором витамина К. Выдача беременным мышам α -токохинона ведет к гибели и резорбции эмбрионов, однако избыток витамина Е не может противостоять этому действию α -токохинона. *

Таким образом, из всех перечисленных фактов видно, что еще не имеется экспериментально оправданных доказательств в пользу существования специфических ингибиторов, нейтрализующих биологическую активность витамина Е в организме.

* Небольшие дозы витамина К полностью устраняют вредное влияние α -токохинона на беременность мышей (202—203).

10. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ВИТАМИНАХ Е

Экспериментально установлено, что в витамине Е нуждаются крысы (12), морские свинки (117—119), кролики (116, 124), собаки (120, 121) и куры (54, 99—101). Для коз и овец необходимость в постоянном притоке витамина Е доказать не удалось в ряде проведенных экспериментов (230, 231). Ничего определенного неизвестно в отношении потребности в витамине Е у крупного рогатого скота, свиней и лошадей. Относительно значения витамина Е для жизнедеятельности человека пока еще известно очень мало. Имеются некоторые указания, что в семенниках мужчин встречаются патологические явления, характерные для авитаминоза Е.

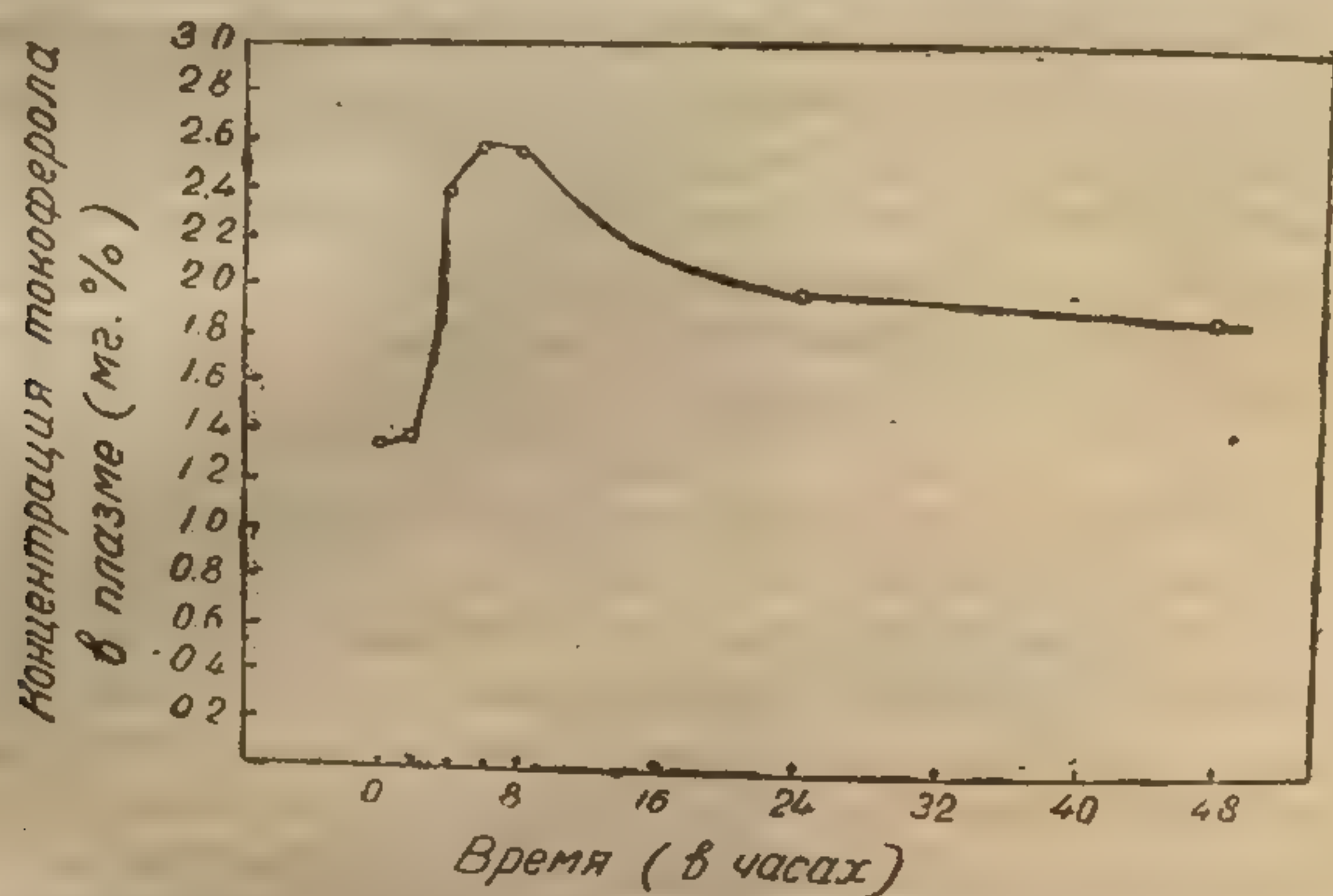


Рис. 55. Изменение концентрации токоферола в плазме человека после инъекции 1500 мг смеси естественных токоферолов.

(По Qualfe a. Harris, J. Biol. Chem. 153, 499, 1944).

При изучении семенников от 165 мужчин, не страдавших хроническими заболеваниями и внезапно погибших от разнообразных причин, в 45 случаях было найдено большое количество многоядерных гигантских клеток, образовавшихся из сперматид. В 80 других парах семенников были установлены очень ранние дегенеративные изменения (232). Этот материал позволил прийти к предположению, что исключительное сходство гистопатологического состояния, найденного в семенниках людей, с проявлением авитаминоза Е в семенниках крыс, обусловлено тождеством причин, вызвавших эту дегенерацию половых желез (151).

Имеются указания, что выдача препаратов витамина Е женщинам, страдавшим привычным самопроизвольным абортom, давала положительный результат в смысле нормального развития и завершения последующей беременности (233—246). Так Уотсон (247) утверждает, что успех от применения витамина Е достигается не менее, как в 80% случаев. За последние годы препараты витамина Е стали использо-

ваться с целью ликвидации мускулярной дистрофии, при невромускулярных синдромах и амиотрофических формах латерального склероза и других заболеваниях (248—252).

Наибольший успех в излечении мышечной дистрофии у людей достигается препаратом, представляющим собой соединение α -токоферола с инозитом. Больные мышечной дистрофией не могут осуществлять реакцию конденсации этих двух упомянутых веществ (253). При самопроизвольных абортах у женщин было рекомендовано выдавать по 6 мг α -токоферола в день (254). Самка крысы требует ежедневно от 2 до 3 мг α -токоферола (12, 24). Относительная потребность кролика значительно меньше и исчисляется в 1 мг на килограмм веса тела в день (116).

Выдача очень больших доз витамина Е в течение продолжительного времени не вызывает никаких отрицательных явлений в организме (255).

Относительно потребности в витамине Е беспозвоночных животных в положительном смысле вопрос решен только для дафний (256). Эксперименты на ряде видов насекомых показали, что они могут нормально существовать без притока витамина Е (257—261).

ЛИТЕРАТУРА

1. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 34, 4, 1918.
2. Osborne T. B. and Mendel L. B., J. Biol. Chem., 38, 223, 1918.
3. Allen E., Anat. Rec., 16, 93, 1919.
4. Evans H. M. and Bishop K. S., Anat. Rec., 23, 17, 1922.
5. Evans H. M. and Bishop K. S., J. Am. Med. Ass., 81, 889, 1923.
6. Sure B., Science, 59, 19, 1924.
7. Sure B., J. Biol. Chem., 58, 661, 1924; 58, 663, 1924; 62, 371, 1924; 63, 211, 1925; 69, 29, 1926; 69, 41, 1926; 69, 53, 1926; 74, 37, 1927; 74, 45, 1927; 74, 55, 1927; 74, 71, 1927.
8. Mattill H. A. and Conklin A. D., J. Biol. Chem., 44, 137, 1920.
9. Mattill H. A. and Carman J. S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 20, 420, 1923.
10. Mattill H. A. and Stone N. C., J. Biol. Chem., 55, 443, 1923.
11. Evans H. M., Nat. Acad. Sci., 11, 373, 1925.
12. Evans H. M. and Burr G. O., Memoirs Univ. of California, 8, 1, 1927.
13. Mason K. E., J. Exp. Zool., 45, 159, 1926.
14. Olcott H. S., J. Nutrition, 15, 221, 1938.
15. Evans H. M., Emerson O. H. and Telford, J. R., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 38, 625, 1938.
16. Einarson L. and Ringsted A., Effect of chronic vitamin E deficiency on the nervous system and the skeletal musculature in adult rats. Copenhagen, 1938.
17. Knowlton G. C. and Hines H. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 38, 665, 1938.
18. Drummond J. C., Singer E. and MacWalter R. J., Biochem. J., 29, 456, 1935.
19. Drummond J. C., Singer E. and MacWalter R. J., Biochem. J., 29, 2510, 1935.
20. Evans H. M., Murphy E. A., Archibald R. C. and Cornish R. E., J. Biol. Chem., 108, 518, 1935.

21. Ri a n g - h a - K i m m, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. (Tokyo), 28, 74, 1935.
22. U e n o I., Chem. Abstr., 29, 5488, 1935.
23. E v a n s H. M., E m e r s o n O. H. and E m e r s o n G. A., J. Biol. Chem., 113, 319, 1936.
24. E m e r s o n O. H., E m e r s o n G. A., M o h a m m a d A. and E v a n s H. M., J. Biol. Chem., 122, 99, 1937.
25. F e r n h o l t z E., J. Am. Chem. Soc., 60, 700, 1938.
26. K a r r e r P., F r i t z s c h e H., R i n g e r B. H. und S a l o m o n H. Helv. Chim. Acta, 21, 520, 1938.
27. S m i t h L. I., U n g n a d e H. E. and P r i c h a r d W. W., Science, 88, 37, 1938.
28. J o h n W., Naturwiss., 26, 366, 1938; 26, 499, 1938.
29. B e r g e l F., C o p i n g A. M., J a c o b A., T o d d A. R. and W o r k T. S., J. Chem. Soc., p. 1382, 1938; Nature, 142, 36, 1938.
30. E v a n s H. M., E m e r s o n O. H. and E m e r s o n G. A., Science, 88, 38, 1938.
31. E v a n s H. M. E m e r s o n O. H. and E m e r s o n G. A., Anat. Rec., 74, 257, 1939.
32. E m e r s o n O. H., J. Am. Chem. Soc., 60, 1741, 1938.
33. E m e r s o n O. H. and S m i t h L. I., J. Am. Chem. Soc., 62, 1869, 1940.
34. O l c o t t H. S. and E m e r s o n O. H., J. Am. Chem. Soc., 59, 1008, 1937.
35. H o v e E. L. and H o v e Z., J. Biol. Chem., 156, 611, 1944; 156, 623, 1944.
36. D a m H., G l a v i n d J. and P r a n g e, Цит. по Schopfer W. H. Plants and vitamins, 1943.
37. S c h o p f e r W. H., Plants and vitamins, 1943.
38. R o s e n b e r g H. R., Chemistry and physiology of the vitamins, Interscience Publishers, N. Y., 1945.
39. B a c h a r a c h A. L., A l l c h o r n e E. and G l y n n H. E., Biochem. J., 31, 2287, 1937.
40. B a c h a r a c h A. L. and A l l c h o r n e E., Biochem. J., 32, 1298, 1938.
41. B a c h a r a c h A. L., Biochem. J., 32, 2017, 1938.
42. M a s o n K. E. and B r y a n W. L., Biochem. J., 32, 1785, 1938.
43. M a s o n K. E. and B r y a n W. L., J. Nutrition, 20, 501, 1940.
44. M a s o n K. E., Soc. Chem. Indus., London, p. 31, 1939.
45. M a s o n K. E., J. Nutrition, 23, 59, 1942.
46. P a l m e r L. S., Ind. and Eng. Chem., 9, 427, 1937.
47. G o t t l i e H., Q u a c k e n b u s h F. W. and S t e e n b o c k H., J. Nutrition, 25, 433, 1943.
48. H o m r i c h B. R., J. Nutrition, 26, 391, 1943.
49. E m e r s o n G. A. and E v a n s H. M., J. Nutrition, 27, 469, 1944.
50. M a s o n K. E., J. Nutrition, 1, 311, 1929.
51. S u z u k i U., N a k a h a r a W., S a h a s h i Y., Chem. Abstr., 28, 3443, 1934.
52. R y a n d - h a - K i m m, Bull Inst. Phys. Chem. Res. (Tokyo), 14, 424, 1935.
53. H a t h a w a y M. L. and D a v i s H. P., Research. Bull., 73, 3, 1934.
54. B a r n u m G. L., J. Nutrition, 9, 621, 1935.
55. R o b e r t o S., Rev. Ital. ginecol., 18, No 2, 1935.
56. D i n g e m a n s e E., Arch. Nederland physiol., 14, 268, 1929.
57. L o n g J. A. and E v a n s H. M., Memoirs Univ. Cal., vol. 6, 1922.
58. W i d a k o w i c h V., Z. wissenschaft. Zool., 94, 240, 1909; Z. Physiol., 24, 304, 1910.
59. G r o s s e r O., Frühentwicklung, Einhautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere, München, 1927.
60. L o n g J. A. and E v a n s H. M., Anat. Rec., 18, 249, 1920.

61. C r a m p
and Biol., No 6,
62. G r e e n
albino rat for res
63. U r n e r
64. Z a g a m
65. E v a n s
66. H e w e r
67. A l l e n
68. v. E b n e r
69. R e g a u d
70. S e n a t, C
1924.
71. L i p s c h ü
Salimore, 1924.
72. C a m u s e t
207, 1922.
73. A m a n t e a,
74. H u b e r G. C
1933.
75. S t e i n a c h
1910.
76. M o o r e C. R
71, 1930.
77. M a t t i l l H.
78. M a t t i l l H.
79. M a s o n K. E.
80. M a s o n K. E.
81. K u d r j a s h o
82. Кудряшов
31.
83. K o r e n c h e v
84. Кудряшов
85. Бюлл. Эксп. Биол.
86. P a r p e n h e i m
239, 1944.
87. K u d r j a s h o v
88. G o s. У н и в е р с и т е т а,
89. B o u i n P. et A
90. W a g n e r K., A
91. B o u i n P. and
92. S t e i n a c h E., V
P u b e r t ä t s d r ü s e. B e r l i n,
93. P a r k h u r s t R.
94. C a r d L. E., P o u l t
95. C a r d L. E., M i t c
96. A d d e l l J. and
97. B a r n u m G. L., J
98. E m e r s o n G. A. and
99. A d a m s t o n e F.
100. D a m H. und G i
101. D a m H. and G i
102. S c h i m m e s J. N u t r i t
103. E v a n s H. M. and
104. E v a n s H. M. and

61. Crampe H., U. Цит. по Donaldson H., Memoirs Wistar Inst. Anat. and Biol., No 6, 1, 1924.
62. Greenman M. L. and Duhring F. L., Breeding and care of the albino rat for research purposes. Wistar Inst. Phila. Pa. 1923.
63. Urner J. A., Anat. Rec., 50, 175, 1931.
64. Zagami and Sindoni, Цит. по Chem. Abstr., 30, 7151, 1936.
65. Evans H. M., Am. J. Physiol., 85, 149, 1928.
66. Hower E. E., Anat. Rec., 9, 120, 1914.
67. Allen E., J. Morphol., 31, 133, 1918.
68. v. Ebner V., Arch. mikr. Anat., 31, 236, 1888.
69. Regaud C., Arch. d'Anat. Micr., 4, 230, 1901.
70. Senat, Contribution a l'etude du tissu conjonctif du testicule. Lyon, 1924.
71. Lipschütz A., The internal secretions of the sex glands, Cambridge-Baltimore, 1924.
72. Camus et Gley, C. R. Soc. Biol., (Paris) 48, 787, 1896; 84, 250, 1921; 87, 207, 1922.
73. Amantea, Congrès de physiol., Paris, 1920, Цит. по Lipschütz A. (71).
74. Huber G. C., J. Morphol., 26, 247, 1915; Nelson W. O., Anat. Rec., 56, 241, 1933.
75. Steinach E., Arch. Ges. Physiol., 56, 304, 1894; Z. Physiol., 24, 551, 1910.
76. Moore C. R., Price D. and Gallagher T. F., Am. J. Anat., 45, 71, 1930.
77. Mattill H. A. and Clayton M. M., J. Biol. Chem., 68, 665, 1926.
78. Mattill H. A., Am. J. Physiol., 79, 305, 1927.
79. Mason K. E., J. Exp. Zool., 55, 101, 1930.
80. Mason K. E., Am. J. Anat., 52, 153, 1933; 57, 303, 1935.
81. Kudryashov B. A., Endokrinol., 7, 91, 1930.
82. Кудряшов Б. А., Труды по динамике развития, (Москва) 6, 29, 1931.
83. Korenchevsky V., Proc. Roy. Soc. Med., 26, 1933.
84. Кудряшов Б. А., Труды по динамике развития (Москва), 11, 257, 1939. Бюлл. Эксп. Биол. и Мед., 1, 358, 1936.
85. Parrenheimer A. M. and Schogoleff C., Am. J. Pathol., 20, 239, 1944.
86. Кудряшов Б. А., Витамин Е и механизм его действия. Уч. Зап. Моск. Гос. Университета, 32, 1, 1940.
87. Bouin P. et Acel P., C. R. Acad. Sci (Paris), 137, 1289, 1903.
88. Wagner K., Arch. Entw. Mech., 52, 386, 1922; Anat. Anz., 56, 559, 1923.
89. Bouin P. and Acel P., C. R. Soc. Biol. (Paris), 56, 282, 1904.
90. Steinach E., Verjungung durch experimentelle Neubelebung der alternierenden Pubertätsdrüse. Berlin, 1920; Arch. Entw. Mech., 42, 307, 1916.
91. Parkhurst R. T., Science, 66, 66, 1924.
92. Card L. E., Poultry Sci., 8, 328, 1929.
93. Card L. E., Mitchell H. H. and Hamilton T. S., Proc. Poultry Sci. Ass., (22nd An. Meet.), 1930.
94. Waddell J. and Steenbock H., J. Biol. Chem., 80, 431, 1928.
95. Adamstone F. B., J. Morphol. and Physiol., 52, 47, 1931.
96. Barnum G. L., J. Nutrition, 9, 621, 1935.
97. Ender F., Z. Vitaminforsch., 4, 106, 1935.
98. Adamstone F. B. and Card L. E., J. Morph., 56, 325; 339, 1934.
99. Dam H. und Glavind J., Naturwissensch., 28, 207, 1940.
100. Dam H. and Glavind J., Nature, 143, 810, 1939.
101. Dam H., J. Nutrition, 27, 193, 1944.
102. Holmes C. E. and Cravens W. W., Poultry Sci., 19, 303, 1940.
103. Schioppa L., Z. Vitaminforsch., 4, 162, 1935; 5, 22, 1936.
104. Pacini A. J., Trans. Illinois State Acad. Sci., 28, 125, 1935.
105. Evans H. M. and Burr G. O., J. Biol. Chem., 76, 273, 1928.

106. Goettsch M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 27, 564, 1930.
107. Pappenheimer A. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 27, 567, 1930.
108. Pappenheimer A. M., Physiol. Rev., 23, 37, 1943.
109. Visscher M. B., Ann. Rev. Physiol., 4, 215, 1942.
110. Burr G. O., Brown W. R. and Mosely R. L., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 36, 780, 1937.
111. Ringstead A., Biochem. J., 29, 788, 1935.
112. Olcott H. S., J. Nutrition, 15, 221, 1938.
113. Morelle J., C. R. Soc. Biol. (Paris), 108, 804, 1931.
114. Olcott H. S. and Mattill H. A., J. Biol. Chem., 104, 423, 1934; Lipschütz M. D. Rev. neurol., 65, 221, 1936.
115. Evans H. M., Emerson G. A. and Telford I. R., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 38, 625, 1938.
116. MacKenzie C. G. and McCollum E. V., J. Nutrition, 19, 345, 1940.
117. Shimotori N., Emerson G. A. and Evans H. M., Science., 90, 89, 1939.
118. Shimotori N., Emerson G. A., and Evans H. M., J. Nutrition, 19, 547, 1940.
119. Wood E. L. and Hines H. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 36, 786, 1937.
120. Anderson H. D., Elvehjem C. A. and Gonce J. E., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 42, 750, 1939.
121. Brinkhous K. M. and Warner E. D., Am. J. Path., 17, 81, 1941.
122. Knowlton G. C. and Hines H. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 38, 665, 1938.
123. Hines H. M., Lazere B., Thomson J. D. and Cretz-meyer G. H., Am. J. Physiol., 139, 183, 1943; Wolbach S. B. and Bessey O. A. Physiol. Rev., 22, 223, 1942.
124. Morgulis S., Wilder V. M., Spencer H. S. and Eppstein S., J. Biol. Chem., 124, 755, 1938.
125. Wolf A. and Pappenheimer A. M., Arch. Neurol. and Psychiat., 48, 538, 1942.
126. Houchin O. B. and Mattill H. A., J. Biol. Chem., 146, 301, 1942.
127. Victor J., Am. J. Physiol., 108, 229, 1934.
128. Friedman I. and Mattill H. A., Am. J. Physiol., 131, 595, 1941.
129. Madsen L. L., J. Nutrition, 11, 471, 1936.
130. Kounitz H. and Pappenheimer A. M., Am. J. Physiol., 138, 328, 1943.
131. Houchin O. B. and Smith P. W., Am. J. Physiol., 141, 242, 1944.
132. Haurowitz F., Med. Klin., 16, 610, 1927.
133. Hartmann, Цит. по 132.
134. Vogt E., Münch. Med. Wschr., 74, 2125, 1927.
135. Dingemanse E., Arch. Neerland. Physiol., 14, 268, 1929.
136. Szarka A., Arch. Physiol. (Pflüg), 223, 657, 1929.
137. Verzar F., Chem. Abstr., 26, 1013, 1932.
138. Verzar F., Arch. Physiol. (Pflüg), 227, 499, 1931.
139. Verzar F., Chem. Abstr., 25, 3034, 1931.
140. Verzar F., Schweiz. med. Wochschr., 62, 57, 1932.
141. Agnoli R., Chem. Abstr., 25, 2181, 1931.
142. Spagnol G., Chem. Abstr., 26, 1324, 1932.
143. v. Euler H., Zondek B. und Klusman E., Chem. Abstr., 27, 5378, 1933.
144. Herb F., Med. J. Rec., 128, 268; 332, 1928.
145. Herb F., Med. J. Rec., 129, 250, 1929.
146. Lajos Csik, Chem. Abstr., 27, 2183, 1933.
147. Abderhalden E., Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1931.

148. Abderhalden E., То же (русский перевод) 1934.
149. Abderhalden E., Труды по динамике развития (Москва), 10, 1935.
150. Ремезов И. А. Химия холестерина. ВИАМ, 1934.
151. Mason K. E., Am. J. Anat., 52, 153, 1933.
152. Van Vagenen G., Anat. Rec., 29, 398, 1925.
153. Koneff, Anat. Rec., 74, 383, 1938.
154. Fellner O. O., Wien. Klin. Wchschrft, 39, 1263, 1926.
155. Dohrn M. и сотруд., Med. Klin., 1926, Цит. по 156.
156. Loeve S. и сотруд., Biochem. Z., 180, 1, 1927.
157. Glimm E. und Wadehn F., Biochem. Z., 197, Heft 4-6, 1928.
158. Butenandt A. und Jacobi H., Z. Physiol. Chem., 218, 104, 1933; Butenandt A., Schoeller W., Dohrn M. und Hohlweg W. Naturwissensch., 28, 532, 1940; Skarzynsky B. Natur, 131, 766, 1933.
159. Diakow F. A. and Krizenecky J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 31, 58, 1933.
160. Diakow F. A. and Krizenecky J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 31, 59, 1933.
161. Geller F. C., Arch. Gynäk., 156, 345, 1933.
162. Rowlands I. W. and Singer E., J. Physiol., 86, 323, 1936.
163. Пейсахович И. М., Врач. дело № 11 (Харьков), 1933.
164. Nelson W. O., Anat. Rec., 56, 241, 1933.
165. Sampson M. and Korenchevsky V., Biochem. J., 26, 1322, 1932.
166. Кудряшов Б. А., Труды по динамике развития (Москва), 10, 35, 1935.
167. Sure B., Kik M. C. and Walker D. J., J. Biol. Chem., 83, 375, 1929.
168. Juhasz-Schaeffer A., Arch. path. Anat. und Physiol., 281, 3, 1931.
169. Juhasz-Schaeffer A., Arch. path. Anat. und Physiol., 281, 35, 1931.
170. Donaldson H. H., The Rat., Mem. Wistar Inst. No 6, 1926.
171. Sugita M., J. Comp. Neur., 29, 61; 119, 1918.
172. Evans H. M. and Burr G. O., J. Biol. Chem., 76, 263, 1928.
173. Adamstone F. B., Science, 80, 450, 1934.
174. Marchesi F., Arch. Ital. Biol., 94, 48, 1935.
175. Simmonds N., Becker J. E. and McCollum E. V., J. Am. Med. Ass., 88, 1047, 1927.
176. Hogan A. G. and Harshaw H. W., Missouri Agr. Exp. Sta. Res. Bull., 94, 23, 1926.
177. Кудряшов Б. А., Усп. совр. биол., 6, 318, 1937.
178. Кудряшов В. А., Arch. Exp. Path. Pharm., 169, 275, 1933.
179. Кудряшов Б. А. и Беляева Е. Ф., Гинеколог. и акуш. № 3, 1934.
180. Anderegg L. T., J. Biol. Chem., 59, 587, 1924.
181. Mattill H. A. and Clayton M. M., J. Biol. Chem., 68, 665, 1926.
182. Clayton M. M., J. Biol. Chem., 74, LXXIV, 1927.
183. Кудряшов Б. А. и Агатов П. А., Гинекол. и акуш. № 6, 1935; № 1, 1937.
184. Seid J., Z. Wissensch. Zool., 124, H. 2, 1925.
185. Ruppert W., Z. Wissensch. Zool., 123, 1934.
186. Schleip W., Arch. Zellforsch., 27, 1923.
187. Card L. D., Mitchell H. H. and Hamilton T. S., Poultry Sci. Ass. Proc. (22nd An. Meet.), 1930.
188. Barnes R. H., Lundberg W. O., Hanson H. T. and Burr G. O., J. Biol. Chem., 149, 313, 1943.
189. Lundberg W. O., Barnes R. H., Clausen M. and Burr G. O., J. Biol. Chem., 153, 265, 1944.
190. Fitzhugh O. H., Nelson A. and Calvery H. O. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 56, 129, 1944.

191. Nelson V. E., Heller V. G. and Fulmer E. I., J. Biol. Chem. 57, 415, 1923.
192. Evans H. M. and Burr G. O., J. Am. Med. Ass., 88, 1462, 1927.
193. Evans H. M. and Burr G. O., J. Am. Med. Ass., 89, 1587, 1927.
194. Cummings M. J. and Mattill H. A., J. Nutrition, 3, 421, 1931.
195. Macomber D., New. Engl. J. Med., 209, 1235, 1933.
196. Waddell J. and Steenbock H., J. Biol. Chem., 80, 431, 1928.
197. Кудряшов Б. А. и Миссерова Е. К., Гинеко. и акуш., № 3, 1934.
198. Кудряшов Б. А. и Поликарпова Е. Ф., Гинеко. и акуш., № 3, 1934.
199. Поликарпова Е. Ф., Гинеко. и акуш., № 5, 9, 1935; Кудряшов Б. А. Бюлл. эксп. Биол. и Мед. 3, вып. 1, 13, 1937.
200. Emerson O. H., Emerson G. A. and Evans H. M., J. Biol. Chem., 131, 409, 1940.
201. Tishler M. and Evans H. M., J. Biol. Chem., 139, 241, 1941.
202. Woolley D. W., Science, 100, 749, 1944.
203. Woolley D. W., J. Biol. Chem., 159, 59, 1945.
204. Moore T., Biochem. J., 34, 1321, 1940.
205. Quackenbush F. W., Cox R. P. and Steenbock H., J. Biol. Chem., 140, CIV, 1941.
206. Quackenbush F. W., Cox R. P. and Steenbock H., J. Biol. Chem., 145, 169, 1942.
207. Hickman K. C. D., Kaley M. W. and Harris P. L., J. Biol. Chem., 152, 303, 1944.
208. Harris P. L., Kaley M. W. and Hickman K. C. D., J. Biol. Chem., 152, 313, 1944.
209. Hickman K. C. D., Kaley M. W. and Harris P. L., J. Biol. Chem., 152, 321, 1944.
210. Guggenheim R., Biochem. J., 38, 260, 1944.
211. Karrer P., Fritzsche H., Ringier B. H. and Salomon H., Nature, 141, 1057, 1938.
212. Karrer P., Fritzsche H., Ringier B. H. und Salomon H., Helv. Chim. Acta, 21, 820, 1938.
213. Harris P. L., Jensen J. L., Joffe M. and Mason K. E., J. Biol. Chem., 156, 491, 1944.
214. Karrer P. und Geiger A., Helv. Chim. Acta, 23, 455, 1940.
215. John W., Dietzel E. und Emte W., Z. Physiol. Chem., 257, 180, 1939.
216. Karrer P., Salomon H. und Fritzsche H., Helv. Chim. Acta, 21, 309, 1938.
217. Wright M. D. and Drummond J. C., Biochem. J., 34, 32, 1940.
218. Smith L. I., Irwin W. B. and Ungnade H. E., J. Am. Chem. Soc., 61, 2424, 1939.
219. Demole V. und Isler O., Helv. Chim. Acta, 22, 65, 1939.
220. Karrer P. und Hoffmann O., Helv. Chim. Acta, 22, 654, 1939.
221. Karrer P. und Fritzsche H., Helv. Chim. Acta, 22, 260, 1939.
222. Karrer P., Fritzsche H. und Escher R., Helv. Chim. Acta, 22, 661, 1939.
223. Karrer P. und Jensen K., Helv. Chim. Acta, 21, 1622, 1938.
224. Karrer P., Helv. Chim. Acta, 22, 334, 1939.
225. Karrer P. und Yap K. S., Helv. Chim. Acta, 23, 581, 1940.
226. Karrer P., Escher R., Fritzsche H., Keller H., Ringier B. H. und Salomon H., Helv. Chim. Acta, 21, 939, 1938.
227. v. Werder F. und Moll T., Z. Physiol. Chem., 254, 39, 1938.
228. Jhon W. und Günther Ph., Z. Physiol. Chem., 254, 51, 1938.
229. v. Werder F., Moll T. und Jung F., Z. Physiol. Chem., 257, 129, 1939.
230. Cannon C. J., Espe D. L. and Thomas B. H., J. Agr. Exp. Sta. Rept. Agr. Research., 55, 1934.

231. Unberb...
232. di Biasi...
233. Currie D...
234. Gierhak...
235. Martius...
236. Juhasz...
237. Watson E...
238. Watson E...
239. Young J...
240. Vogt-Möl...
241. Vogt-Möl...
242. Vogt-Möl...
243. Shute E. V...
244. Shute E. V...
245. Shute E. V...
246. Shute E. V...
247. Watson E...
248. Bicknell F...
249. Stone S., J...
250. Wechsler I...
251. Spies T. D.,
252. Steinberg C...
253. Milhorat A. T...
254. Currie D. W.,
255. Demole V., Z...
256. Vichoever A...
257. Mason K. E. an...
258. Кудряшов Б...
259. v. Hoog E., Z...
260. Петровская...
261. Rosenthal H...
262. Robeson, C. D.,

231. Unberbjerg G. K. L., Iowa State College J. Sci., 15, 107, 1940.
232. di Biasi W., Arch. Pathol. Anat. Physiol., 275, 250, 1930.
233. Currie D. W., Brit. Med. J., II, 1218, 1937.
234. Gierhake J., Arch. Gynäkol., 156, 348, 1933.
235. Martius H., Med. Welt, s. 407, 1937.
236. Juhasz-Schäffer A., Ergeb. inn. Med., 45, 129, 1933.
237. Watson E. M., Canad. Med. Ass. J., 34, 134, 1936.
238. Watson E. M. and Tew W. R., Am. J. Obstet. Gynecol., 31, 252, 1935.
239. Young J., Brit. Med. J., I, 953, 1937.
240. Vogt-Möller P., Lancet, 221, 182, 1931.
241. Vogt-Möller P., Acta Obstet. Gynec. Scand., 13, 219, 1933.
242. Vogt-Möller P., Klin. Wochschr., 15, 1883, 1936.
243. Shute E. V., J. Obstet. Gynecol. Brit. Empire, 42, 1071, 1935.
244. Shute E. V., J. Obstet. Gynecol. Brit. Empire, 43, 74, 1936.
245. Shute E. V., Am. J. Obstet. Gynecol., 33, 429, 1937.
246. Shute E. V., J. Obstet. Gynecol. Brit. Empire, 42, 1085, 1935.
247. Watson E. M. and McArthur C. S., Am. J. Pharm., 109, 544, 1937.
248. Bicknell F., Lancet, I, 10, 1940.
249. Stone S., J. Am. Med. Ass., 114, 2187, 1940.
250. Wechsler I. S., J. Am. Med. Ass., 114, 948, 1940.
251. Spies T. D., Hightower D. P. and Hubbard L. H., J. Am. Med. Ass., 115, 292, 1940.
252. Steinberg C. L., Am. J. Med. Sci., 3, 347, 1941.
253. Milhorat A. T. and Bartels W. E., Science, 101, 93, 1945.
254. Currie D. W., Soc. Chem. Ind. Food. Group, 77, 1939.
255. Demole V., Z. Vitaminforsch., 8, 338, 1939.
256. Vichoever A. and Coehn I., Am. J. Pharm., 110, 297, 1938.
257. Mason K. E. and Melampy R. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 35, 459, 1936.
258. Кудряшов Б. А. и Петровская О. А., Бюлл. Эксп. Биол. и Мед., 4, 502, 1937.
259. v. Hoog E., Z. Vitaminforsch., 4, 4, 1935.
260. Петровская О. А., Успехи совр. биол., 5, 913, 1936.
261. Rosenthal H. und Reichstein T., Z. Vitaminforsch., 15, 341, 1945.
262. Robeson, C. D., J. Am. Chem. Soc. 65, 1660, 1943.

ГЛАВА XIX

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Группа витаминов К и фактор Т

Синонимы: 1) Витамин K_1 , витамин коагуляции, антигеморрагический витамин, α -филлохинон, 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон.
2) Витамин K_2 , 2-метил-3-дифарнезил-1,4-нафтохинон

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИТАМИНОВ К

В 1929 г. Дам (1, 2), сотрудник Биохимического института Копенгагенского университета, опубликовал результаты работы, посвященной изучению холестерина обмена у кур и цыплят. В одном из опытов цыплята были посажены на искусственную пищу, очищенную от холестерина, составленную из следующих веществ:

Растворимого крахмала	66%
Казеина	18%
Солевой смеси (по Стинбоку и Нельсону № 10)	4,5%
Дрожжевого экстракта	10%
Фильтровальной бумаги	2,5%

Эта пищевая смесь смачивалась водой и смешивалась в пасту, которая протиралась через решето. Птицы получали корм в сухом виде. Ежедневно цыплята получали, кроме искусственной пищи, очищенный от холестерина препарат рыбьего жира в количестве 1,5% к основному корму. Таким образом, рацион содержал в достаточном количестве белок, углеводы, минеральные соли и витамины В (комплекс), А и D.

Приблизительно через 3 недели опыта у птиц были обнаружены кровоизлияния в пищеварительном канале, в мышцах и в подкожной клетчатке. У некоторых цыплят, кроме того, были найдены раны в стенках зоба и водянистые скопления в полости тела и в грудных мышцах. Большинство подопытных птиц имело искривленные кости ног. Малокровие являлось характерной чертой заболевания.

Несмотря на то, что куры не нуждаются в притоке витамина С с пищей, Дам ввел в диету подопытных птиц свежий лимонный сок по 10 капель в день на цыпленка. Это мероприятие не оказало никакого положительного действия. Все симптомы заболевания сохранились.

Тот же результат дало некоторое изменение в составе солевой смеси. Подопытные птицы погибали в возрасте около 1 месяца.

Не находя точного объяснения наблюдавшемуся у цыплят заболеванию, автор поставил ряд специальных экспериментов с целью изучения этиологии этой куриной геморрагии. Д а м у удалось показать, что замена в пищевом рационе дрожжевого экстракта на 15% сухих пивных дрожжей, растворимого крахмала на рисовый крахмал или сахарозу, солей на другие солевые смеси, концентрата рыбьего жира на цельный рыбий жир не предохраняет птиц от геморрагии. Низкое содержание в диете стерина и жира также не являлось причиной заболевания, так как добавление холестерина или рыбьего жира не предохраняло от проявления симптомов описанного заболевания.

Когда же крахмал в искусственной диете был заменен смесью злаков, здоровье цыплят сохранялось. Отсюда было совершенно ясно, что злаки содержат в себе какой-то фактор, который предохраняет от геморрагии (2, 3).

В работе, опубликованной в 1934 г., Д а м и Ш о н х е й д е р (4) совершенно ясно показали, что развитие синдрома не является следствием уменьшения адсорбции витамина С в кишечнике или уменьшения продукции этого вещества в организме подопытных птиц, так как подкожное введение избытка аскорбиновой кислоты не давало никакого положительного эффекта. Маловероятным также было предположение, что недостаток витамина А или витамина D является причиной заболевания, ибо введение в диету достаточно больших доз рыбьего жира не давало положительного эффекта. Симптомы полиневрита или пеллагры никогда не наблюдались у подопытных птиц на некоторых вариантах экспериментальной диеты; это указывало на то, что заболевание птиц не являлось следствием недостатка витаминов В₁ или В₂. С другой стороны, в экспериментах с комплексным авитаминозом В не наблюдалось симптомов геморрагического заболевания, что также свидетельствовало о непричастности недостатка этого комплекса витаминов к проявлению синдрома.

В последующих работах Д а м (5, 6) показал, что вещество, предохраняющее птиц от заболевания, жирорастворимо. Этот новый факт заставил вновь пересмотреть вопрос о значении известных жирорастворимых витаминов в профилактике геморрагии у цыплят. Как источник витамина А был использован препарат «Vogan» (производства Merk), содержащий 120 000 интернациональных единиц витамина в 1 мл, и чистый каротин, растворенный в оливковом масле. Витамин D был пущен в эксперимент в виде препарата «Vigantol» (производства Merk), содержащего 150 000 интернациональных единиц в 1 мл. Источником витамина Е служило масло из зародышей пшеницы, зарекомендовавшее себя как обильный носитель токоферола.

Результаты опыта показали, что выдача витамина А в количестве до 510 000 интернациональных единиц на цыпленка не оказывала положительного действия. Тот же результат был получен при выдаче

каротина (α и β) в количестве до 9,6 мг на цыпленка. Витамин D также не оказывал какого-либо положительного влияния в дозах до 3150 интернациональных единиц на цыпленка. Масло из зародышей пшеницы, прибавленное к искусственной пище в количестве от 4 до 62% в разных сериях опыта, не предохраняло от заболевания.

На основании этих фактов Д а м окончательно пришел к выводу, что антигеморрагический фактор не идентичен витаминам A, D и α - и β -каротинам. Витамин E также был сочтен не имеющим прямого отношения к антигеморрагическому фактору, так как большое количество масла из зародышей пшеницы не могло предохранить цыплят от заболевания, в то время как жир из печени свиньи в количестве 3—4% к основному рациону оказывал прекрасное действие.

Убедившись в том, что антигеморрагический фактор не идентичен известным уже витаминам, автор предложил назвать его витамином K (Koagulationsvitamin — на немецком и скандинавском языках).

Синдром авитаминоза K, открытый Д а м о м, был изучен в 1931—1937 гг., помимо Д а м а и его сотрудника Ш о н х е й д е р а, многими другими авторами (7, 8, 9, 10), которые дали в своих сообщениях описание заболевания цыплят, классифицированного Д а м о м как авитаминоз K.

Обобщая данные вышеуказанных авторов, можно свести симптомы авитаминоза K у цыплят к следующему. У воспитанных на основной диете птиц кровоизлияния имеют место в 60—70% случаев, если возраст цыплят в начале опыта был от 11 до 20 дней. Кровоизлияния чаще всего появляются на груди, ногах и крыльях. Внутримышечные кровоизлияния весьма обычны на ногах. В редких случаях наблюдаются кровоизлияния внутри суставов. Под надкостницей геморрагия не наблюдалась. Нередки случаи больших скоплений крови в брюшной полости; очень редко наблюдается петехиальная геморрагия печени.

Значительные изменения найдены в желудке. Желудок птиц состоит из двух частей: железистого и мускульного отделов. В железистом желудке не наблюдается каких-либо макроскопически видимых патологических изменений. В мускульном желудке более или менее постоянно обнаруживаются дефекты. Прежде всего бросаются в глаза окрашенные в коричневый цвет участки слизистой оболочки. Этот цвет зависит от присутствия продуктов распада гемоглобина. Пораженные участки могут иметь размеры очень маленьких пятен или же достигают площади более чем 1 см². Некоторые из этих участков часто имеют вид, напоминающий маленькие опухоли, возвышающиеся над поверхностью мукозы, но, наряду с этим, встречаются изъязвленные места. Геморрагия внутренней поверхности желудка может быть видима через стенки желудка в тех местах, где мускульный слой достигает минимального развития.

Когда указанные выше патологические явления в мускульном желудке достигают значительных размеров, содержимое желудка может иметь дегтеобразную окраску и давать положительную реакцию с фенолфталеином. Микроскопическое изучение показало, что в то время как у нормальных птиц железистая оболочка выглядит

гомогенной, так что трудно разглядеть секрет отдельных трубчатых желез, у больных цыплят пораженная слизистая оболочка обычно менее компактна и имеет большие полулунные полости, содержащие скопления эритроцитов. В просвете желез иногда наблюдается геморрагическая инфильтрация секрета. Железы могут быть наполнены эритроцитами. *Tunica propria* испытывает заметные изменения. Дно желез часто растягивается, и железистый эпителий, имеющий в норме типичную цилиндрическую форму с расположенными базально ядрами, становится низкокубическим, с ядрами, размещенными в центре клеток. Ткань, находящаяся между железами, крупным изменениям не подвергается. Иногда может наблюдаться некоторая ее атрофия при условии сильного расширения желез.

Повидимому, в прямой связи с кровоизлияниями у подопытных птиц находится сильная анемия, быстро устраняющаяся достаточными дозами витамина К. Наблюдаются случаи уменьшения содержания эритроцитов ниже чем до 900 000 в 1 мм^3 и гемоглобина до 2,5 г на 100 см^3 крови. Выдача витамина К в продолжение 3 дней восстанавливает количество эритроцитов и содержание гемоглобина до нормального уровня. Это восстановление крови от введения минимального количества витамина К (по 0,5% в день муки из листьев люцерны к основному корму) в продолжение 3 дней указывает на интенсивную деятельность кроветворных тканей у птиц.

Дам (2) и Макферлан, Грем и Ричардсон (8) установили, что кровоизлияния у подопытных птиц связаны с понижением способности крови свертываться. Детально это явление было изучено Шонхейдером (11, 12, 13), который разработал первый количественный метод определения недостаточности витамина К.

Шонхейдером было установлено на 323 цыплятах, больных авитаминозом К, удлинение времени (свыше 10 минут) свертывания крови в 86,5% случаев. Продолжительность времени коагуляции определялась следующим образом. Брахиальная вена вскрывалась небольшим разрезом, 2—3 мл крови брались в маленькую склянку. Для этой процедуры требовалось не более 35—40 секунд. Период времени от момента вскрытия вены до полного свертывания крови был принят автором за время свертывания. Обычно, у нормальных птиц это время варьирует в пределах от 1 до 10 минут. У К-авитаминозных животных оно достигало нескольких часов.

Теперь уже оставленный количественный метод учета К-авитаминозной недостаточности, предложенный впервые Шонхейдером (12), сводился к следующему. Известно, что кровь нормальных кур не свертывается, если ее брать при помощи канюли, вставленной в кровеносный сосуд. Это обстоятельство создает возможность брать кровь в каждом отдельном случае в одинаковых условиях. Кровь, взятая таким способом, не свертывается до прибавления в нее коагулирующего агента. Плазма от нормальных и больных цыплят дает громадное различие во времени свертываемости в присутствии одного и того же коагулирующего агента. Имея свертывающий кровь агент определенной силы, можно вычислить необходимое повышение кон-

центрации его, в которой он мог бы свернуть кровь больной птицы так же быстро, как и кровь нормальной птицы.

Автор предложил вычислять степень недостаточности витамина К отношением концентрации коагулирующего агента, свертывающего больную плазму, к концентрации того же агента, свертывающего здоровую плазму в одинаковый срок времени. *

Дам, Шонхейдер и Льюис (15) пытались вызвать симптомы авитаминоза К у гусей, уток, канареек, крыс, собак, морских свинок, кроликов, свиней. Авторы кормили животных искусственной диетой № 60, состоявшей из 20 частей казеина, 15 — сухих дрожжей, 62,3 — сахарозы, 2,7 — солевой смеси и 4 — рыбьего жира, а также диетой № 70, в которой вместо сахарозы был взят крахмал, остальные же ингредиенты были тождественны диете № 60, и диетой Д 2, составленной из 20 частей казеина, очищенного от витамина А, 4 частей сухих дрожжей, 4 частей (16) солей, 72 частей крахмала и 3 частей рыбьего жира.

Результаты опытов привели авторов к выводу, что молодые утки и гуси, подобно цыплятам, безусловно нуждаются в постоянном притоке витамина К с пищей. Вопрос же о необходимости притока витамина К для таких видов птиц, как голуби и канарейки, остался не решенным. Хорошо выраженных симптомов авитаминоза К у них обнаружить не удалось.

Эти первые эксперименты не дали результатов, указывающих на необходимость притока витамина К с пищей для млекопитающих животных. Были высказаны предположения, что, может быть, взятые под опыт виды животных не нуждаются в витамине К. Или они самостоятельно синтезируют его, или их организм обеспечивается витамином К за счет синтеза этого вещества бактериями в кишечнике. Все же печень собак и свиней, вскормленных на очищенной от витамина К пище, содержала витамина К меньше, чем в норме. Может быть, синтез этого вещества в организме в условиях опыта совершался в ограниченных рамках, или же организм еще не освободился от запасов витамина К, так как экспериментальный период был слишком короткий.

В то время не было еще данных о роли витамина К в питании человека. Авторы предполагали, что некоторые болезни, характеризующиеся нарушением способности крови свертываться, может быть, объясняются недостатком витамина К (*Haemophylia congenitalis* и некоторые другие). Был проведен один эксперимент, в котором гемофилик получил экстракт витамина К. Пациенту было 23 года. Вес тела 71 кг. Время кровотечения было равно 2,5 минутам. Время свертывания крови (по Gram) до введения концентрата витамина К было равно 10 минутам. После введения витамина К время свертывания крови равнялось 8 минутам. Всего введено было 700 000 единиц витамина К в продолжение 9 дней. Как видно из приведенных данных, результат был получен отрицательный.

* Изложение этого метода испытания см. в № 12, 13, 14 списка литературы.

Еще в 1936 г. Шонхейдер (12) показал, что плохая свертываемость крови при авитаминозе К не может быть объяснена недостатком тромбокиназы, тромбоцитов или фибриногена в плазме, так как все перечисленные элементы присутствуют в крови авитаминозных животных в нормальном количестве. Объяснить плохую свертываемость крови скоплением антикоагулирующих веществ, в частности антитромбина, автор не нашел возможным.

Уровень содержания кальция в сыворотке обычно был низким, а фосфора — повышенным. Добавление кальция в плазму больных птиц не сокращало времени свертывания крови. Автор предположил, что плохая свертываемость крови у авитаминозных птиц, повидимому, обусловлена понижением концентрации в ней протромбина. Эта рабочая гипотеза впервые была проверена Дамом, Шонхейдером и Таге-Гансеном в 1936 г. (17), которые показали, что полученный из нормальной плазмы цыплят препарат протромбина — активен, в то время как тем же методом полученный препарат протромбина из плазмы К-авитаминозных цыплят не проявляет заметной активности.

На этом основании было высказано предположение, что витамин К играет какую-то ответственную роль в синтезе протромбина в организме птиц.

Более определенное решение вопроса о зависимости продукции протромбина от наличия в организме витамина К было произведено после применения предложенного Квиком нового метода (18, 19, 20, 21) определения концентрации протромбина в крови животных и человека. Квик установил, что смешивание оксалатной плазмы с активным препаратом тромбопластина (тромбокиназы) в присутствии введенного смеси оптимального количества кальция ведет к свертыванию нормальной плазмы в константное время. Это время не могло быть укорочено добавлением избытка тромбопластина (тромбокиназы). Изменение времени образования сгустка в плазме зависело только от концентрации протромбина. Понижая концентрацию протромбина путем разбавления плазмы физиологическим раствором, можно определить время свертывания ее при данном разбавлении, соответствующем тому или иному проценту протромбина. Концентрация протромбина в нормальной крови принимается за 100%. Удлинение времени свертывания плазмы, в описанных выше условиях, указывает на сниженное содержание в ней протромбина.

В 1937 г. Квик (19) поместил цыплят на один из вариантов диеты, предложенных Альмквистом для изучения авитаминоза К, и обнаружил путем применения своего метода снижение концентрации протромбина у цыплят, проявивших геморрагию. Добавление к основной диете 2% муки из сухих листьев люцерны восстанавливало через несколько дней нормальное содержание протромбина в крови цыплят.

В 1935—1938 гг. ряд авторов (22—27), в том числе Гривз и Шмидт (22—24), экспериментально показали, что у животных резко снижается концентрация протромбина в крови после перевязки или при фистуле желчного протока.

В. Лазарев

Вернер, Бринкхоуз и Смирнов (35) еще в 1938 г. впервые установили, что и у людей, больных обтурационной желтухой, повышенная кровоточивость обусловлена низкой концентрацией протромбина в крови. Причем витамин К, введенный через рот, не оказывает на гипопротромбинемию никакого влияния, если в кишечнике отсутствует желчь. В то же время, пероральное введение витамина К вместе с солями желчных кислот обеспечивало быстрое восстановление нормального уровня протромбина и прекращение кровоточивости.

Гриз (28, 29) в 1939 г. в экспериментах на крысах также показал, что витамин К, будучи жирорастворимым, не может абсорбироваться в кишечнике в отсутствие солей желчных кислот. Этот вывод был не только подтвержден другими авторами (123), но и было доказано, что кровоточивость у людей, наблюдающаяся при обтурационной желтухе, обусловлена потерей способности организма усваивать витамин К, в связи с недостатком желчи в кишечнике (18, 20, 30—37).

Таким образом, в 1939 г. было окончательно доказано, что геморагия, наблюдающаяся при авитаминозе К, обусловлена недостатком протромбина в крови и что положительный эффект от применения витамина К можно ожидать только в тех случаях кровоточивости, которые обусловлены гипопротромбемией, а не какими-либо иными дефектами в крови или кровеносной системе.

К числу таких заболеваний была отнесена ранняя детская геморагия, которая возникает, как это было показано в 1937—1940 гг., на почве сильного падения концентрации протромбина в крови новорожденных детей (174—176).

Среди первых успешных попыток применения витамина К с целью борьбы с детской геморрагией должна быть отмечена работа Уодля и сотрудников (177), выполненная в 1939 г. в педиатрическом отделении Виргинского университетского госпиталя. Путем перорального введения концентрата витамина К двум новорожденным детям с повышенной кровоточивостью, обусловленной резко выраженной гипопротромбемией, авторам удалось восстановить нормальную свертываемость крови. Тот же эффект был получен и в ряде других клинических работ, проведенных в 1939 и 1940 гг. (178—181).

Неудача экспериментов, направленных на получение авитаминоза К у млекопитающих животных (15) путем кормления их искусственной диетой, очищенной от витамина К, в 1938 г. нашла объяснение. Бактериальная флора кишечника, в частности *B. coli*, синтезирует витамин К в количестве, достаточном для удовлетворения потребности организма хозяина (124). Однако в некоторых случаях удается вызвать значительное снижение концентрации протромбина в крови у крыс (28) и мышей (156), получающих очищенную от витамина К диету.

После того, как были найдены методы количественного определения витамина К, стало возможно с некоторой степенью точности изучать уровень содержания витамина К в ряде естественных пищевых продуктов. Для этой цели использовались цыплята, которые помещались на очищенную от витамина К диету (76, 77) до проявления симптомов авитаминоза К.

Продукт
витамина К
зона К цыпл
Когда из
добавлялись
(диета Альм
небольшое к
сировать изб
сушивались
и давались в
растений такж
лись и включа
ных кормушка
Результаты
в 1939 г. при
животного про
завляются наиб
последующих
запасы витамин
ратов активност
В 1939 г. К а
люцерны почт
Синклей, М
зависимо от К
только из расте
руки, которая ок
тством (86, 87).
витамина К оказал
действия и по с
Мекки, Би
Дойзи в ма
лученного из л
значительной темпе
зета, переходяще
же — 20° С) в
живность этого ве
значит в 1 мг.
Препарат, получ
зависимый витамин
желтого цвета
его активность э
единиц в 1
по сравнению
данные в пользу
разложившейся
а не ина
адсорбирован
Б. А. Кудряш

Продукты, в которых определялось количественное содержание витамина К, скармливались в известной навеске больным авитаминозом К цыплятам в продолжение 3 дней.

Когда изучались на содержание витамина К злаки и семена, они добавлялись в диету взамен сахарозы (диета Дама) или вместо риса (диета Альмквиста) (76, 77). В этих случаях в корм добавлялось небольшое количество CaCO_3 , что диктовалось необходимостью сбалансировать избыток P_2O_5 , находящийся в злаках. Животные ткани высушивались в струе воздуха при температуре, не превышающей 45° , и давались в виде порошка вместо казеина в диете № 60 (Дам). Листья растений также выдавались в сухом и растертом виде. Овощи крошились и включались в основной рацион или давались птицам в отдельных кормушках.

Результаты, полученные в ряде первых работ (76—81), позволили к 1939 г. прийти к заключению, что витамином К бедны продукты животного происхождения, в то время как зеленые части растений являются наиболее богатым источником этого вещества. В связи с этим в последующих работах сухие листья люцерны, содержащие большие запасы витамина К, были использованы для приготовления концентратов активного вещества.

В 1939 г. Каррер и сотрудники (82, 83, 84) впервые выделили из люцерны почти чистый витамин К (α -филлохинон). В том же году Бинклей, Мак-Коркводаль, Тайер и Дойзи, независимо от Каррера, получили чистый препарат витамина К не только из растительных источников (85, 86), но и из гниющей рыбной муки, которая оказалась довольно богатой антигеморрагическим веществом (86, 87). Выделенные из люцерны и рыбной муки препараты витамина К оказались нетождественными по своим физико-химическим свойствам и по силе своей биологической активности.

Мекки, Бинклей, Мак-Коркводаль, Тайер и Дойзи в мае месяце 1939 г. дали описание свойств препарата, полученного из люцерны и названного витамином K_1 (85, 86). При комнатной температуре он представлял собою масло светложелтого цвета, переходящее в кристаллическое состояние при охлаждении (ниже -20°C) в растворах ацетона или алкоголя. Биологическая активность этого вещества была равна приблизительно 1000 условных единиц в 1 мг.

Препарат, полученный из разложившейся рыбной муки (86, 87), названный витамином K_2 , представлял собою кристаллическое тело светложелтого цвета, с точкой плавления при $50,5-52^\circ \text{C}$. Биологическая активность этого вещества была равна приблизительно вдвое менее условных единиц в 1 мг, т. е. оно было приблизительно вдвое менее активно по сравнению с витамином K_1 .

Данные и пользу того, что кристаллический препарат, полученный из разложившейся рыбной муки, являлся действительно чистым витамином, а не инактивным соединением, на котором в виде примеси адсорбирован витамин К, были обоснованы следующими фактами:

1. Двадцатикратная перекристаллизация из разных растворителей вещества, полученного из рыбной муки, не понижала его биологической активности.

2. Препараты разных серий получения этого вещества имели одну и ту же точку плавления и активность.

3. Ультрафиолетовый спектр поглощения этого вещества был тождествен спектру поглощения препаратов витамина К, полученных из люцерны. Это тождество распространялось также на отношение вещества к действию света. Свет инактивировал препараты витамина К, полученные как из люцерны, так и из рыбной муки.

Спектр поглощения витамина K_1 лежал в области 243, 248, 261, 270 и 323 м μ ; витамина K_2 — в области 249, 261, 269 и 320 м μ .

При гидрогенизации K_1 абсорбировал 8 атомов, а K_2 — 18 атомов водорода. Бесцветные продукты гидрогенизации этих веществ при хранении на воздухе окислялись в желтый продукт, тождественный по цвету первоначальному веществу. Этот желтый продукт окисления абсорбировал один моль водорода и вновь переходил в форму бесцветного соединения. Эта реакция, так же как спектр поглощения, наряду с неустойчивостью против действия света и щелочей, вынудили авторов прийти к выводу о принадлежности витаминов K_1 и K_2 к хинонам.

Этот вывод был подтвержден Альмквистом и Клозе (88), которые в июне месяце того же года сообщили об антигеморрагической активности чистого синтетического препарата фтиокола (2-метил-3-окси-1,4-нафтохинон). Физико-химическая характеристика этого соединения в основном совпадала с характеристикой препаратов витамина К. Добавление фтиокола к очищенной от витамина К диете, в количестве 20—10 мг на килограмм корма, восстанавливало нормальную свертываемость крови у цыплят, больных авитаминозом К. Авторы пришли к выводу, что фтиокол является простейшим членом в серии гомологов, обладающих антигеморрагической активностью.

Фтиокол в виде пигмента впервые был изолирован из *Mycobacterium tuberculosis* (человека), а затем синтезирован Андерсоном в 1933 г. (90, 91, 92). Альмквист и Клозе (89) получили моноацетат фтиокола, обладающий значительной антигеморрагической активностью, будучи введен в организм птиц с кормом или внутримышечно или внутривенно.

Степень активности фтиокола занимала среднее положение между высоко активными испытанными образцами 2-метил-1,4-нафтохинона и слабо активным 2-окси-1,4-нафтохиноном.

На основе сообщения Альмквиста и Клозе об активности синтетического фтиокола и 2-метил-1,4-нафтохинона, Ансбахер и Фернхольц в 1939 г. (93, 94, 112) подвергли биологическому испытанию ряд хинонов и подтвердили, что 2-метил-1,4-нафтохинон так же активен, как и натуральный витамин К. Больные авитаминозом К цыплята выносят дозы в несколько тысяч биологических единиц этих веществ, причем излечение наступает чрезвычайно быстро. При введении цыплятам 2500 гамм 2-метил-1,4-нафтохинона или 1000 гамм 2-метил-1,4-ацетоксинафталина все признаки авитаминоза исче-

зали в течение 24 часов, и птицы удваивали свой вес в течение 10 дней, находясь на очищенной от витамина К пище.

Испытание препаратов чистого фтиокола показало, что их активность в несколько сот раз меньше активности витамина К. Дурохинон оказался неактивным при испытании в дозах, равных 1000 гаммам.

Физер, с сотрудниками (95) предположил, что антигеморрагический витамин К, находящийся в люцерне, представляет собою 2,3-диалкил-1,4-нафтохинон. Биологическое испытание на цыплятах этого вещества показало весьма высокую его антигеморрагическую активность. Физер допустил также, что витамин K_1 может быть близок по своей структуре к 2,6 (?)-диметил-3-фитил-1,4-нафтохинону, а витамин K_2 — к 2,3-дифарнезил-1,4-нафтохинону. Это соображение было основано на изучении спектра поглощения, абсорбции водорода, чувствительности к высокой температуре и действию света и на основании ряда других физико-химических признаков.

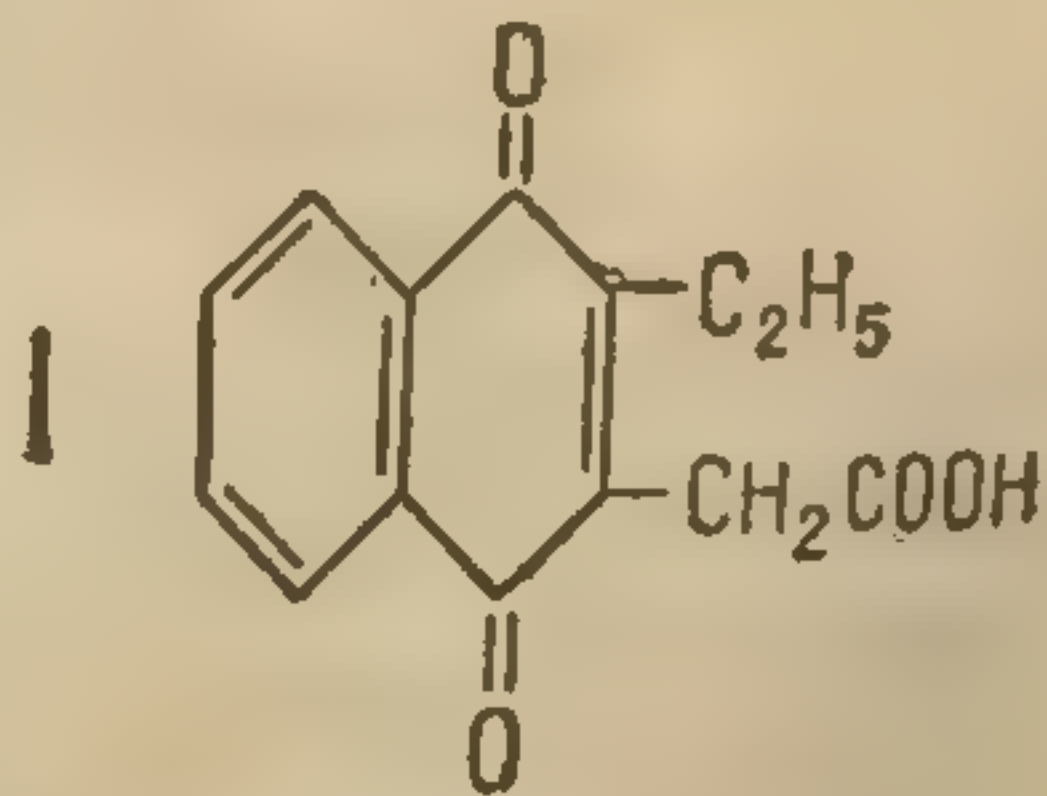
В последующем сообщении Физер с сотрудниками (96) подверг биологическому испытанию ряд синтетических продуктов и нашел, что наблюдается контраст между высокоактивным 2,3-диметил-1,4-нафтохиноном и значительно менее активными 2,6 и 2,7-изомерами. На основании сравнения спектрографических данных, относящихся к витаминам K_1 и K_2 и к ряду синтетических хинонов, авторы вновь пришли к заключению о близости структуры витамина К к 2,3-диалкил-1,4-нафтохинонам.

Вследующем же сообщении Физер, Кемпбелли и Фрей (97) пришли к выводу, что витамин K_1 имеет структуру 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинона, а витамин K_2 является 2,3-дифарнезил-1,4-нафтохиноном.

Более определенные результаты в расшифровке химической природы витамина К были получены Мак-Корквоталь, Бинклей, Тайером и Дойзи, опубликованные в июле месяце 1939 г. (98).

Исходя из ранее установленных данных, указывающих на хиноновую природу витаминов K_1 и K_2 , авторам удалось получить диацетаты дигидро-витаминов K_1 и K_2 (99, 149). Было высказано предположение, что антигеморрагические витамины относятся к 1,4-хинонам. На это указывала желтая окраска чистых препаратов витаминов К. Проверка биологической активности показала, что 1,4-нафтохинон действительно обладал активностью витамина К, в то время как 1,2-нафтохинон был неактивен.

Путем окисления диацетата витамина K_1 был получен кетон $C_{19}H_{39}O_3$, представлявший собою 2,6,10-триметил-пентадеканон-14. Образование этого кетона указывало на присутствие в молекуле витамина K_1 боковой фитиловой цепи. Окисление витамина K_1 хромовой кислотой привело к получению двух кристаллических кислот. Одна из них оказалась фталевой кислотой, другая же представляла собою хиноновую кислоту, которой, по мнению авторов, соответствовала формула (1).



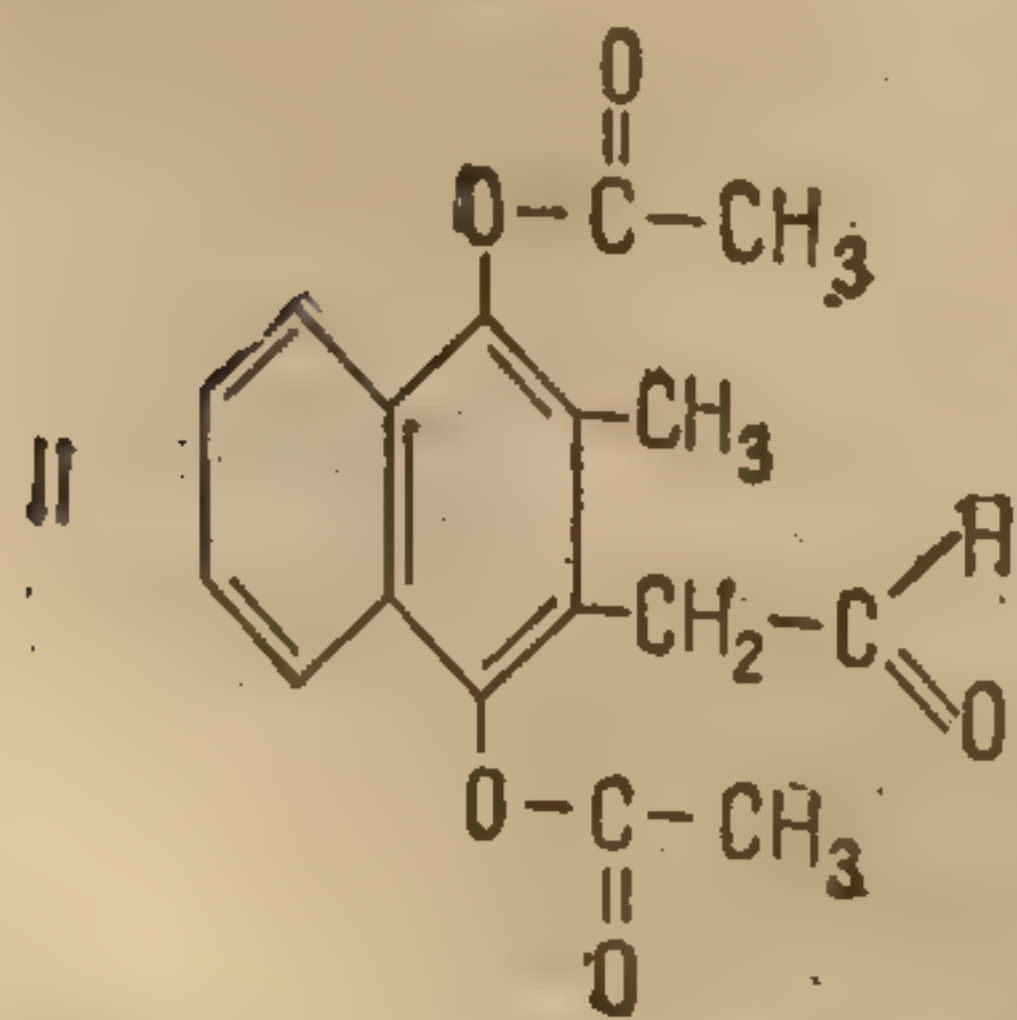
На основании изучения этих продуктов окислительного распада витамина K_1 авторы пришли к выводу, что витамин K_1 представляет собой 2-этил-3-фитил-1,4-нафтохинон.

Бинклей, Ченей, Холькомб, Мекки, Тайер, Мак-Корквудаль и Дойзи (99, 100, 118, 119) привели доказательства, что полученная при распаде витамина K_1 хиноновая кислота, вначале определенная как 2-этил-1,4-нафтохинон-3-уксусная кислота, в действительности являлась 2-метил-1,4-нафтохинон-3-уксусной кислотой, что привело к необходимости внести поправку в структурную формулу витамина K_1 , данную авторами ранее, путем замены этиловой группы на метиловую. Эта формула соответствует 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинону.

Правильность предложенной формулы для витамина K_1 подтверждена авторами осуществлением синтеза. Гидрохинон витамина K_1 был получен при помощи реакции бромистого фитила с натриевой солью 2-метил-1,4-нафтохинона. Этот гидрохинон окислялся на воздухе в хинон.

Одновременно и независимо от вышеуказанных авторов Физер, Кемпбелл, Фрей и Гатес (101), Физер (102, 103, 114, 115) и Альмквист и Клозе (104) также синтезировали 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон и доказали, что это соединение идентично натуральному витамину K_1 .

Бинклей, Мекки, Тайер и Дойзи (100, 105) в мае 1940 г. опубликовали результаты исследования химической структуры витамина K_2 . Они установили, что витамин K_2 является 2,3-двухзамещенным 1,4-нафтохиноном. В отличие от данных Физера и др., у витамина K_2 во втором положении, так же как и у витамина K_1 , была найдена метильная группа. Окисление производного витамина K_2 — диацетата дигидро витамина марганцевокислым калием привело к образованию фталевой кислоты, что указывает на отсутствие замещения в бензеноидном кольце. Обработка этого же производного витамина K_2 озоном и разложение озонида цинком дало 1,4-диацетокси-2-метилнафталин-3-альдегид (II), который был идентичен с альдегидом, изолированным из витамина K_1 при той же самой обработке.



Для витамина K_2 была определена эмпирическая формула: $C_{41}H_{56}O_2$ и на основе продуктов распада была впервые воспроизведена структурная формула, соответствующая 2-метил-3-дифарнезил-1,4-нафтохинону.

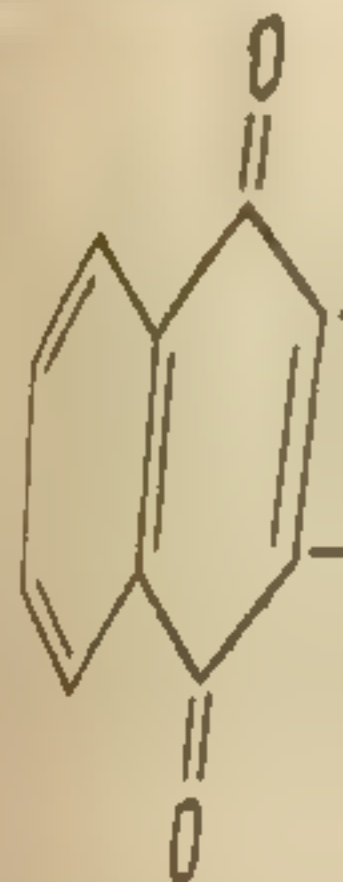
В связи с установлением хиноновой структуры в молекуле витаминов K , были осуществлены исследования антигеморрагической активности различных хинонов. Среди хинонов были найдены многочисленные соединения, обладающие биологическим действием. Как было указано выше,

Альмквистом и Клозе была установлена антигеморрагическая активность синтетического фтиокола. Испытание моноацетата

фтиокола по
дом. Наибо
2-метил-1,4
Таким обр
природы вита

2. ХИМИ

Витамин K
итола. Его ф
4-нафтохинона



Вит

Эта структура в
данным в 1939—1

Дойзи и сотр

4-нафтохинона пут

тванной в бензин

зана. Полученный

ви K_1 . Препарат с

и в вакууме. Синт

сталическом виде

путем нагревани

нафтогидрохинона

завой кислоты. По

и совпадающ

и обладал выс

Клозе и Альм

следующим

фтила. Последни

трехбромистого ф

20 часов. Про

2-метил-1,4-на

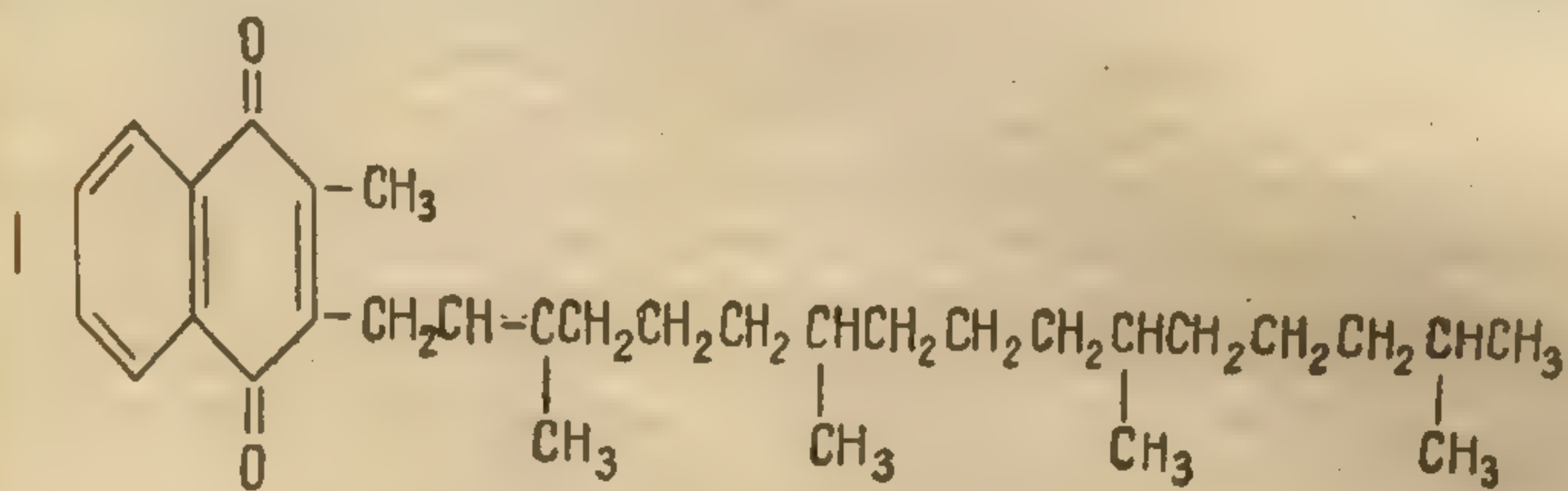
в неизмене

Вторая фр

фтиокола показало более высокую активность по сравнению с фтиоколом. Наибольшая же антигеморрагическая активность была найдена у 2-метил-1,4-нафтохинона (93, 94; 106—111; 113, 116, 117, 120—122). Таким образом была завершена работа по изоляции и изучению природы витаминов К.

2. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНОВ К₁ И К₂

Витамин К₁ является производным 2-метил-1,4-нафтохинона и фитола. Его формула (I) соответствует структуре 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинона (97, 82, 99, 103).



Витамин К₁

Эта структура витамина К₁ была подтверждена синтезом, произведенным в 1939—1940 гг. рядом авторов (99, 101—104).

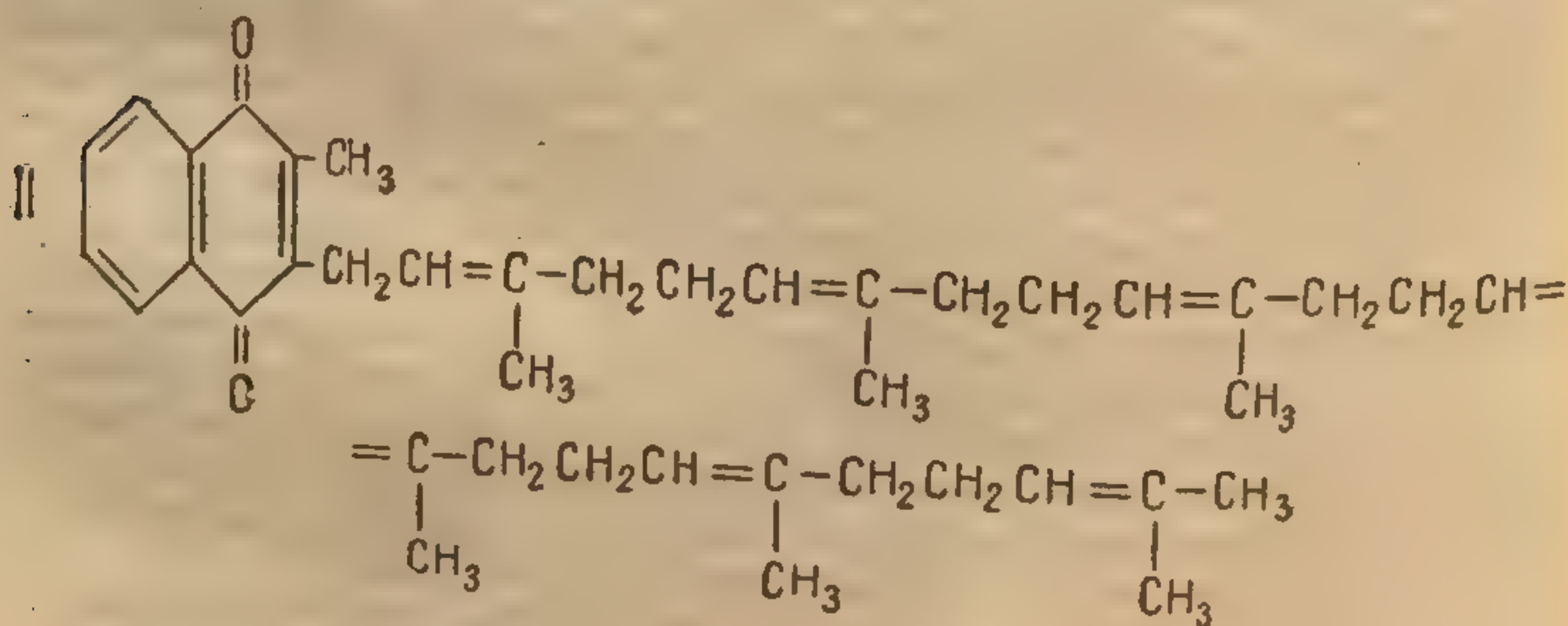
Дойзи и сотрудники (99) произвели синтез 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинона путем реакции между бромистым фитилом и суспензированной в бензине моноватриевой солью 2-метил-1,4-нафтогидрохинона. Полученный продукт реакции был окислен на воздухе в витамин К₁. Препарат очищен хроматографической адсорбцией и перегнан в вакууме. Синтетический диацетат витамина К₁ был получен в кристаллическом виде Физером (102, 103), синтез был осуществлен путем нагревания эквивалентного количества фитола и 2-метил-1,4-нафтогидрохинона в растворе диоксана в присутствии безводной щавелевой кислоты. Полученный синтетический препарат витамина К₁ имел точно совпадающий спектр поглощения с натуральным витамином К₁ и обладал высокой биологической активностью.

Клозе и Альмквистом (104) синтез витамина К₁ был произведен следующим образом: 1 г 2-метил-1,4-нафтохинона смешивался с 2 см³ петролейного эфира, 1 г цинковой пыли и 0,6 см³ бромистого фитола. Последний приготавливался из фитола при помощи действия трехбромистого фосфора. Реакция в смеси протекала в темноте в течение 20 часов. Продукт реакции получался в растворе гексана, повторно промывался водой и подвергался дестилляции. Некоторое количество 2-метил-1,4-нафтохинона и бромистого фитола, оставшееся после реакции в неизмененном виде, удалялось в первой фракции при дестилляции. Вторая фракция, т. е. витамин К₁, повторно подвер-

галась дистилляции, после чего она помещалась в метанол, и витамин выпадал в виде кристаллов при охлаждении в твердой углекислоте. Полученное вещество было чистым 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохиноном.

Чистый витамин К представляет собою светложелтое тело маслянистой консистенции с белой флюоресценцией (104), кристаллизующееся при охлаждении ниже -20°C в растворах ацетона или алкоголя (85, 86, 87, 99, 104). Спектр поглощения витамина K_1 неоднократно подвергался изучению (80, 82, 85, 140, 150). Его максимум лежит в области 243, 248, 261, 270, 323, 239 $\text{m}\mu$. Витамин K_1 в гексановом растворе быстро разрушается от непосредственного действия лучей ультрафиолетового света, в связи с изменениями в структуре хиноновой группы (140). Инфракрасные лучи не оказывают влияния на активность препарата. Витамин K_1 в воде не растворим. Он хорошо растворяется в эфире, абсолютном алкоголе, бензоле, пентане, гексане, ацетоне и других жирорастворителях (5, 6, 151—153). При нагревании препаратов витамина K_1 в вакууме до 160°C наблюдается перегонка его без нарушения биологической активности. Нагревание в воздушной печи до 120° в продолжение 24 часов не разрушает его (76). Витамин K_1 плохо выносит обработку щелочами, в щелочной среде он быстро разрушается при температуре 100°C .

Витамин К₂ также является производным 2-метил-1,4-нафтохинона, замещенным в 3-м положении. Приписываемая ему формула (II) соответствует структуре 2-метил-3-дифарнезил-1,4-нафтохинона (105, 141).



Витамин К₂

Препарат витамина K_2 , полученный из разложившейся рыбной муки, представлял собой кристаллическое тело светложелтого цвета с точкой плавления около $50,5-52^\circ \text{C}$. Максимум спектра поглощения витамина K_2 был установлен в области 249, 261, 269 и 320 м μ (86). Ультрафиолетовый свет разрушает витамин K_2 .

Ультрафиолетовый свет разрушает витамин K_2 подобно витамину K_1 . Против действия щелочей не устойчив, в воде не растворим. Хорошо растворяется в жирорастворителях (86, 87), ацетоне, эфире,

абсолютном спирте, пентане и бензоле. Синтез витамина K_2 еще не осуществлен.

Третье вещество, находящееся в естественных источниках (бактериях) и обладающее антигеморрагической активностью, является фтиокол (88—91), который по праву может быть назван витамином K_3 . Фтиокол является 2-метил-3-окси-1,4-нафтохиноном (90—92) (III).

Вещество это было выделено из *Mycobacterium tuberculosis* (человека). Синтез фтиокола был осуществлен в 1933 г. (90—92).

Степень биологической активности перечисленных трех веществ разная. Так, для цыплят эффективной дневной дозой чистого витамина K_1 является навеска, равная — 1 гамме (141). Витамин K_2 тот же эффект дает в навеске, равной 1,6 гаммы, т. е. он приблизительно в полтора—два раза менее активен, чем витамин K_1 .

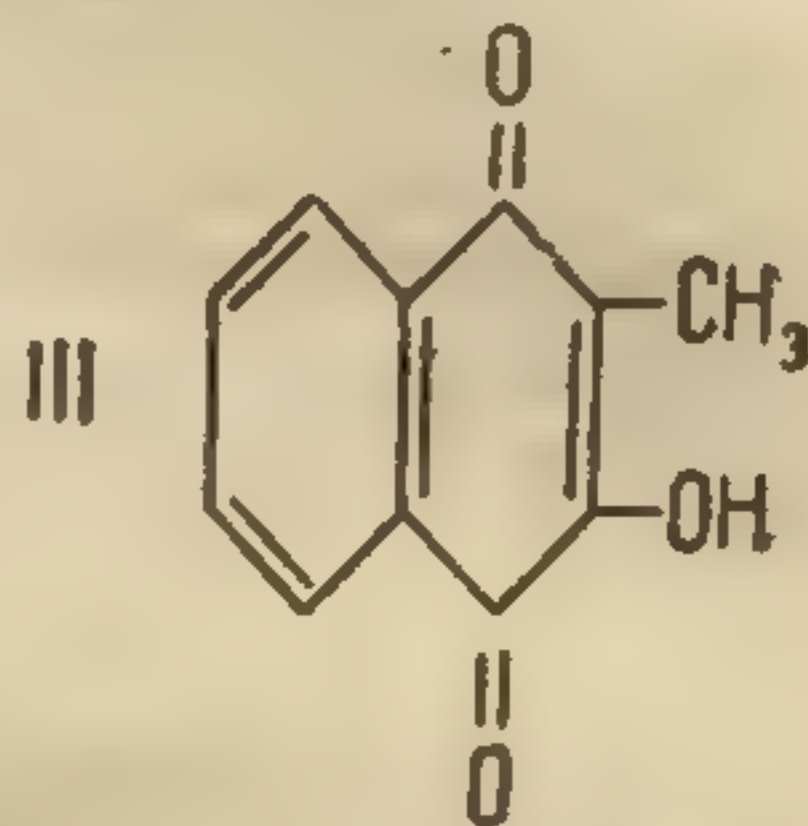
Фтиокол в тех же условиях активен в дозах, равных 500 гаммам (141).

Биологическая активность витаминов К обусловлена присущей им структурой 2-метил-1,4-нафтохинона.

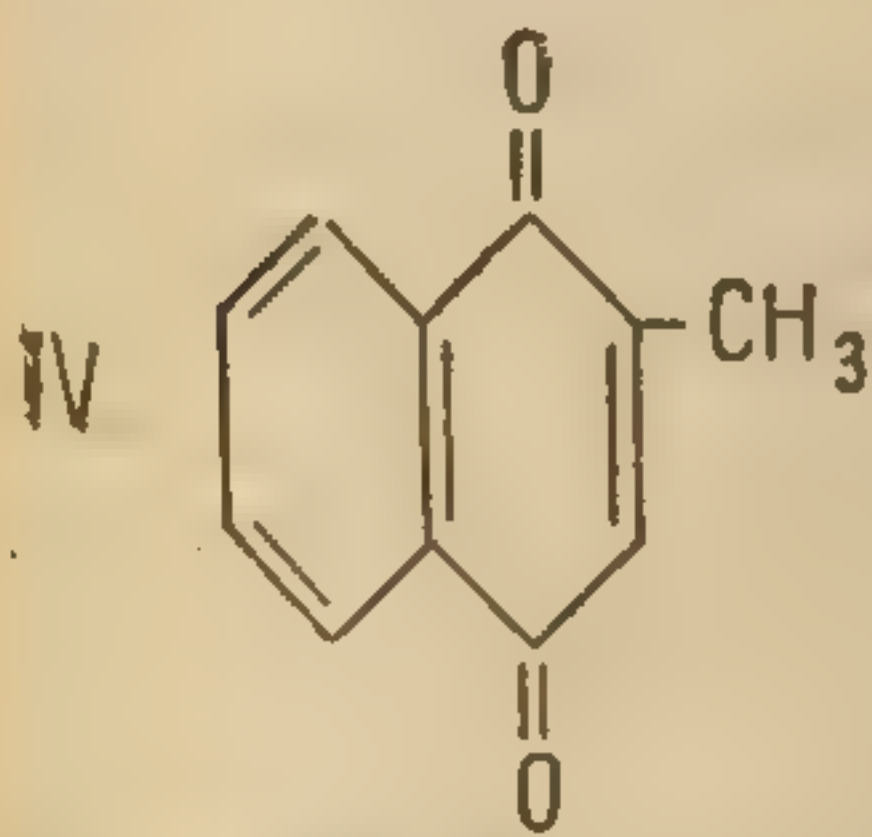
Все три вещества отличаются друг от друга только боковой цепью в положении 3 углеродного атома. Для витамина K_1 эта цепь является фитилом, для витамина K_2 — дифарнезилем, а у фтиокола вместо длинной боковой цепи в третьем положении находится гидроксил. Из сопоставления структуры трех этих веществ можно сделать заключение, что наличие боковой цепи в третьем положении является решающим условием для сохранения антигеморрагической активности нафтохинонов. Однако такой вывод будет неверен, так как чистый 2-метил-1,4-нафтохинон (IV), не замещенный в третьем положении углеродного атома, оказался одним из самых активных веществ среди многочисленных гомологов и аналогов витаминов К.

По данным Альмквиста и Клозе (106), полученным при испытании на цыплятах, активность 2-метил-1,4-нафтохинона относится к активности витамина K_1 как 3,8 : 1. Дам, Глевинд и Каррер (129) это соотношение дают равным 2,1 : 1, в то время как Ансбахер, Фернхольц и Макфилами (109) — 4 : 1; Эмметт, Броун и Кэмм (110) — 2,2 : 1, а Физер, Тишлер и Сэмсон (141) — 3,3 : 1.

При испытании на цыплятах, по данным большинства авторов, активной дозой 2-метил-1,4-нафтохинона является навеска, равная от 0,3 до 0,5 γ кристаллического вещества. Кристаллический препарат 2-метил-1,4-нафтохинона желтого цвета, плохо растворим в воде (1 : 10 000), но хорошо растворяется в крепком спирте и в маслах.



Фтиокол



2-Метил-1,4-нафтохинон

Ультрафиолетовый свет инактивирует его подобно витаминам К (125, 140). Инфракрасные лучи не оказывают заметного действия на изменение физиологической активности веществ со структурой 2-метил-1,4-нафтохинона (140). Продолжительное нагревание до 100° (в темноте) раствора 2-метил-1,4-нафтохинона в масле не понижает его биологической активности.

Одним из простейших способов получения синтетического препарата 2-метил-1,4-нафтохинона является метод окисления 2-метил-нафталина, предложенный в 1937 г. С м и с о м и Вебстером (16) и воспроизведенный другими авторами (101, 116).

Существует также ряд других способов получения синтетического 2-метил-1,4-нафтохинона, опубликованных разными авторами (161, 162).

3. БИОСИНТЕЗ ВИТАМИНОВ К

Биосинтез витамина К₁ осуществляется в зеленых частях растений (82—84, 130), в то время как витамин К₂ (85—87) и фтиокол (87—92) являются продуктами бактериальной жизнедеятельности.

Д а м с сотрудниками (130) нашел, что в листьях капусты витамин К заключен в хлоропластах, в которых он достигает до 0,006% на сырой вес. В цитоплазме было найдено только около 0,0001% витамина К.

В опытах с прорастающими зародышами растения *Picea canadensis* было обнаружено, что выросшие на свету побеги содержали в среднем до 0,039 гаммы витамина К против 0,0004 гаммы, найденных в семенах. Растения же, выросшие в темноте, в среднем содержали 0,018 гаммы витамина К. На основании этих результатов опыта авторы (130) пришли к заключению, что данный вид растения синтезирует витамин К на ранних стадиях развития и что этот синтез до известной степени может осуществляться в отсутствии света. Однако эта способность синтезировать витамин К в темноте, повидимому, присуща не всем высшим растениям, так как прорастающий в отсутствии света горох не синтезирует витамин К (130). Есть основание утверждать, что биосинтез витамина К в растениях непосредственно связан с синтезом хлорофилла, так как даже в побегах *Picea canadensis*, прорастающих в темноте и на свету, концентрация витамина К была прямо пропорциональна количеству хлорофилла. Этот факт свидетельствует, что продукция витамина К растениями зависит от наличия свободного фитола, который, как известно, необходим и для химического синтеза витамина К *in vitro* (104).

В бактериях же, не обладающих фитолом, синтез витамина К осуществляется за счет других источников и без участия света (например, в кишечнике животных); боковая цепь создается в виде дифарнезила, в случае витамина К₂ (85—87, 105), или она отсутствует, будучи заменена на гидроксил, как это имеет место у фтиокола, синтез которого осуществляет *Mycobacterium tuberculosis* (человека). Бациллы же бычьего туберкулеза не синтезируют витамин К (фтиокол) и не могут расти на искусственных средах, очищенных от этого вещества. Рост их совершается нормально при добавлении к питательной среде вита-

мина К (166) или глицеринового экстракта из палочек Коха или самих микробов человеческого туберкулеза (167).

Биосинтез витаминов К организмом животных, по крайней мере млекопитающих и птиц, а также человека, не осуществляется.

4. СТАНДАРТЫ ВИТАМИНОВ К

Для витаминов К не было установлено стандарта, однако, в настоящее время для оценки биологической активности многие авторы принимают за эталон антигеморрагическую активность 2-метил-1,4-нафтохинона. Степень активности оценивается в биологических единицах на цыплятах.

Цыплята должны содержаться в клетках с сетчатым дном, не позволяющим птицам клевать испражнения, в которых благодаря деятельности бактерий может содержаться некоторое количество витамина К. Питьевая вода должна быть постоянно свежей и незагрязненной кормом. Корм для птиц должен быть хорошо очищен от витамина К путем многократной экстракции входящих в него рыбной муки или казеина, а также дрожжей эфиром. Стадо несушек, яйца которых идут в инкубацию для получения подопытных цыплят, должно кормиться одной и той же стандартной пищей в течение всего года.

Цыплята считаются пригодными для эксперимента после предварительной проверки свертываемости крови. Д а н н (127) рекомендует помещать цыплят на очищенную от витамина К пищу непосредственно после вылупления и через две недели брать их для испытания.

Перед испытанием берется 10 или более цыплят для определения свертывания крови, и если 70% или более птиц дают время свертывания крови более 30 минут, они считаются пригодными для проведения испытания активности источников витамина К. Д а н н, подобно Д а м у, рекомендует брать для изучения кровь через три дня после введения в рацион цыплят испытуемого препарата; Т а й е р, М а к к и, Б и н к л е й, М а к - К о р к в о д э л и Д о й з и (162) сократили этот срок до 18 часов, А н с б а х е р (168) — до 6 часов.

Д а м и Г л е в и н д (170) для количественной оценки содержания витамина К в различных источниках приготовили стандарт из сухого шпината, в 1 г которого, как считают авторы, содержится 500 условных единиц витамина К. Выдавая 1 единицу (2 мг стандарта) на 1 г веса тела К-авитаминозного цыпленка ежедневно в продолжение трех дней подряд, Д а м и Г л е в и н д получали у птиц восстановление нормальной свертываемости крови.

А н с б а х е р (168) за единицу витамина К принял минимальное количество вещества, которое способно через 6 часов после выдачи восстановить нормальное время свертывания крови у авитаминозного цыпленка с весом тела в 70—100 г.

П о Т а й е р - Д о й з и (120) под единицей витамина К следует понимать то его количество, которое обеспечивает время свертывания крови в 10 или менее минут у 50% подопытных птиц (в группе из 10 или более цыплят), в течение 14 дней после вылупления питавшихся пищей, хорошо очищенной от витамина К.

Д а н н (127) предложил пользоваться концентратом из люцерны как стандартом. Для определения количества условных единиц витамина К в том или ином источнике автор производит оценку испытуемого носителя витамина К путем сравнения со стандартом. Для вычисления количества единиц берется отношение эффективной дозы стандарта к обладающей той же активностью дозе испытуемого источника и умножается на число единиц в 1 г стандарта.

А л ь м к в и с т и К л о з (171) предложили также пользоваться стандартом, представляющим собою гексановый экстракт из сушеной люцерны, 1 см³ которого соответствовал 1 г сушеной люцерны. Авторы пришли к выводу, что среднее время свертывания крови является простой линейной функцией логарифма уровня содержания витамина К в диете.

К в и к (172) в 1940 г. предложил новый метод испытания препаратов витамина К на цыплятах. Так как витамин К необходим для синтеза протромбина, автор считает наиболее правильным определять активность этого витамина путем нахождения минимального его количества, способного восстановить у авитаминозных цыплят уровень концентрации протромбина в крови до нормы. Цыплята в возрасте 7 дней помещаются на диету Альмквиста. Когда у них протромбин уменьшается до 10% по сравнению с нормой, им скормливается испытуемый препарат. Через 24 часа после этого вновь берется кровь для определения протромбина. Таким образом определяется наименьшее количество содержащего витамин К вещества, дающее восстановление протромбина до нормального уровня.

В 1941 г. К у д р я ш о в с сотрудниками (157, 173, 196) предложил метод стандартизации препаратов витамина К на крысах. После перевязки желчного протока у крыс на 15—20-й день процент протромбина в крови понижается на 75—90%. После установления низкого процента протромбина животным вводится внутримышечно экстракт или раствор испытуемого препарата. За крысиную единицу витамина К было принято то минимальное количество вещества, которое способно после однократной инъекции поднять уровень протромбина у крысы от 5—25% до 75—100% в период времени от 24 до 120 часов после введения. Для подсчета берется среднее от 5—10 крыс.

Сравнительная оценка антигеморрагической активности 2-метил-1,4-нафтохинона разными биологическими методами¹

Метод биологического испытания	Количество условных единиц в миллиграмме 2-метил-1,4 нафтохинона
Тайер-Дойзи	1 050 цыплячьих единиц
Дама	25 000 " "
Альмквиста	1 000 " "
Данна	2 500 " "
Ансбахера	2 000 " "
Кудряшова	100 крысиных единиц

¹ При составлении этой таблицы использованы данные Ригеля (131).

5. ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНОВ К

Подробные данные о распространении витамина К в естественных источниках были получены в ряде исследований Дама (5, 6, 40, 79). Наибольшие запасы витамина К были обнаружены в зеленых и сочных частях растений. Так, в сухих листьях люцерны было найдено от 200 до 400 единиц в 1 г продукта (единица Дама приблизительно равна 0,08 гаммы витамина К), в сушеной цветной капусте до 400, в сухом шпинате до 500, в крапиве до 400 и томатах 50 единиц (79). Картофель содержал только 8 единиц, пшеница и ее зародыши — 3 единицы, горох — 15, бобы сои — 25 единиц.

В итоге проведенных исследований оказалось, что некоторые злаки и семена растений содержат витамин К в небольшом количестве, другие же практически лишены витамина К (рожь, рис, желтая кукуруза, подсолнечник). Наиболее богатым источником витамина К среди семян была найдена конопля (до 40 единиц). Овощи, как капуста и шпинат, а также листья люцерны и отчасти корка апельсина были найдены весьма обильными источниками витамина К. Наибольшая же концентрация витамина К была установлена в зеленых листьях каштана (до 800 единиц) (79).

Среди органов животных, которые были изучены, печень свиньи заняла первое место по содержанию витамина К (100 единиц). В то же время мозг телят, легкие и мышцы быка оказались очень бедными источниками этого вещества. Оказалось также, что сливочное масло, рыбий жир и некоторые растительные масла, наряду с яйцом курицы, не могут считаться удовлетворительными источниками витамина К.

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНОВ К

Отсутствие в пище витаминов К вызывает геморрагический диатез у цыплят, утят, гусей и других видов птиц (15). У млекопитающих животных и человека недостаток в пище витамина К, как правило, не ведет к проявлению авитаминоза. Этот факт объясняется не тем, что млекопитающие животные и человек не нуждаются в витамине К, или что в их организме происходит биосинтез его, а тем, что богатая бактериальная флора, населяющая кишечник, продуцирует витамин К и тем самым обеспечивает до некоторой степени потребность в нем организма. Например, было показано, что *B. coli* является одной из форм микроорганизмов, синтезирующих антигеморрагический витамин. Известно, что сульфаниламидные препараты обладают бактериостатическим действием. Выдача с кормом или парентеральные инъекции этих веществ крысам ведут к понижению концентрации протромбина в крови и геморрагии (182—186). Так сульфапирозин, сульфадиазин или сульфатиазол, добавленные в количестве 1% к очищенной от витамина К диете, вызывают авитаминоз К у крыс через 2—3 недели эксперимента (186). В кале крыс, получавших сульфаниламиды, было обнаружено присутствие только следов витамина К,

п то время как у контрольных крыс кал содержал значительное количество этого витамина (185). Гипопротромбинемия, развивающаяся вследствие действия бактериостатических веществ, может быть устранена или введением витамина К или включением в диету р-аминобензойной кислоты, которая снимает бактериостатическое действие сульфаниламидных препаратов, и таким образом обеспечивает размножение в кишечнике бактерий, которые продуцируют витамин К (185).

Будучи совершенно нерастворимым в воде, витамин К может усваиваться при прохождении через кишечник только при наличии желчи. У животных с фистулой желчного протока или с перевязанным желчным протоком (28, 29, 123), так же как и при закупорке желчного протока у людей (18, 20, 30—70) развивается вторичный авитаминоз К, несмотря на поступление витамина К с пищей и продукцию его бактериальной флорой кишечника. Вторичный авитаминоз К имеет также место при острых заболеваниях печени. Концентрация протромбина в крови собак значительно падала после повреждения печени путем выдачи животным от 2 до 7 см³ хлороформа в день, в продолжение 18 суток (71, 72). Введение в организм подопытных собак с поврежденной тканью печени витамина К не восстанавливало концентрацию протромбина до нормального уровня (73, 154).

Экстирпация 60—75% ткани печени у крыс приводит к временному понижению концентрации протромбина в плазме до 30—40% с последующим возвращением к нормальному уровню в срок от 10 дней до 3 недель, в течение которого происходит регенерация ткани печени.

Отравление крыс четыреххлористым углеродом (74), ведущее к острому циррозу печени, также вызывает гипопротромбинемия, которая не поддается устранению препаратами витамина К.

Было установлено (69, 72, 74, 75, 187, 196), что при остром поражении печени у человека (цирроз, желтая атрофия), как правило, наблюдающаяся гипопротромбинемия также не поддается лечению большими дозами витамина К. Только при наличии участков функционально сохранившейся ткани печени введение витамина К дает повышение концентрации протромбина в крови больных.

Таким образом, к 1940 г. наметилась следующая схема, объясняющая действие витамина К на процесс свертывания крови: согласно гипотезе А. Шмидта, образование фибрина находится в зависимости от наличия в плазме крови протромбина, кальция и тромбокиназы (тромбопластина); в результате реакции между последними тремя компонентами возникает тромбин, который, реагируя с растворенным в плазме крови фибриногеном, дает образование нерастворимых нитей и сгустков фибрина, из которых и образуется тромб.

I. Протромбин + Ca + тромбокиназа → тромбин.

II. Фибриноген + тромбин → фибрин.

При недостатке витамина К в плазме крови резко снижается концентрация протромбина. Это явление ведет к нарушению хода реакции, в результате которой образуется тромб, так как без достаточного количества протромбина не возникает тромбин, реагирующий с фибри-

ногеном. — Об-
участии печени
ткани печени, д
ции витамина К
продукция прот
вотных и чело
К в этом прот
протромбина,
необходим для
клеточных элеме
продуцирующей
На эмбриона
дней развития п
века или не п
протромбин или
тромбина соверша
граниченных масл
контролем витами
ступающего из мат
организма.
С первых же сут
бриональной жизн
зается кризис, ино
ляющийся в виде т
заемой ранней дет
моррагии (174—181).
тическое состояние

ногеном. — Образование протромбина, повидимому, происходит при участии печени, так как при отсутствии функционально полноценной ткани печени, даже при наличии витамина К, нарушается продукция протромбина у животных и человека. Витамин К в этом процессе синтеза протромбина, повидимому, необходим для деятельности клеточных элементов ткани, продуцирующей протромбин.

На эмбриональных стадиях развития печень человека или не продуцирует протромбин или синтез протромбина совершается в очень ограниченных масштабах, под контролем витамина К, поступающего из материнского организма.

С первых же суток постэмбриональной жизни наблюдается кризис, иногда выявляющийся в виде так называемой ранней детской геморрагии (174—181). Это критическое состояние обусло-



Рис. 56. Ранняя детская геморрагия у ребенка на третий день после рождения. Подкожные кровоизлияния хорошо видимы на правой руке и в области пупка.

(Из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).



Рис. 57. Геморрагия у новорожденного ребенка. Опистотонус в связи с внутримозговым кровоизлиянием.

(Из Bicknell a. Prescott, The Vitamins in Medicine, 1946).

влено тем, что печень ребенка не продуцирует достаточного количества протромбина, вследствие недостатка притока витамина К с молоком матери. По прошествии нескольких дней, после того, как кишечник ребенка заселяется бактериями, снабжение организма витамином К начинается из этого нового источника, в связи с чем постепенно восстанавливается нормальный уровень протромбина и исчезает опасность кровоточивости.

Если же материнский организм получает много витамина К перед родами, организм плода приобретает некоторые запасы этого вещества и благополучно переживает критический период, до заселения кишечника бактериальной флорой (188—192).

В качестве примера ниже приведена таблица с указанием времени, потребного для образования сгустка в плазме при определении протромбина у двух групп детей в первые 6 дней жизни, матери которых в одной группе получали, а в другой не получали витамин К перед родами.

[По Плум и Ларсену] (193)

Время, потребное для образования сгустка при определении протромбина в крови детей (в секундах)	Число случаев	
	Дети от матерей, не получавших витамин К	Дети от матерей, получавших витамин К
32—40	2	4
41—50	1	3
51—60*	1	7
61—90	5	0
91—180	2	0
181—350	5	0
выше 350	2	0
Всего	18	14

Из приведенной таблицы видно, что из 18 обследованных детей от матерей, не получавших добавочного введения витамина К, у 14 процент протромбина был ниже 20, в то время как в группе детей, матери которых получали витамин К, процент протромбина во всех 14 изученных случаях был выше 20.

Витамин К и его аналоги не оказывают никакого действия на свертываемость крови *in vitro* (194).

Стимулируя синтез протромбина в организме, витамин К не является субстратом, из которого создается протромбин (5, 12, 17). Протромбин не обладает активностью витамина К (195). По всей вероятности, витамин К является стимулятором деятельности клеточных элементов ткани, синтезирующих протромбин. Это предположение косвенным образом подтверждается тем, что очень большие дозы 2-метил-1,4-нафтохинона вызывают повышенную продукцию протром-

* 60 секунд—время свертывания плазмы при 20% протромбина.

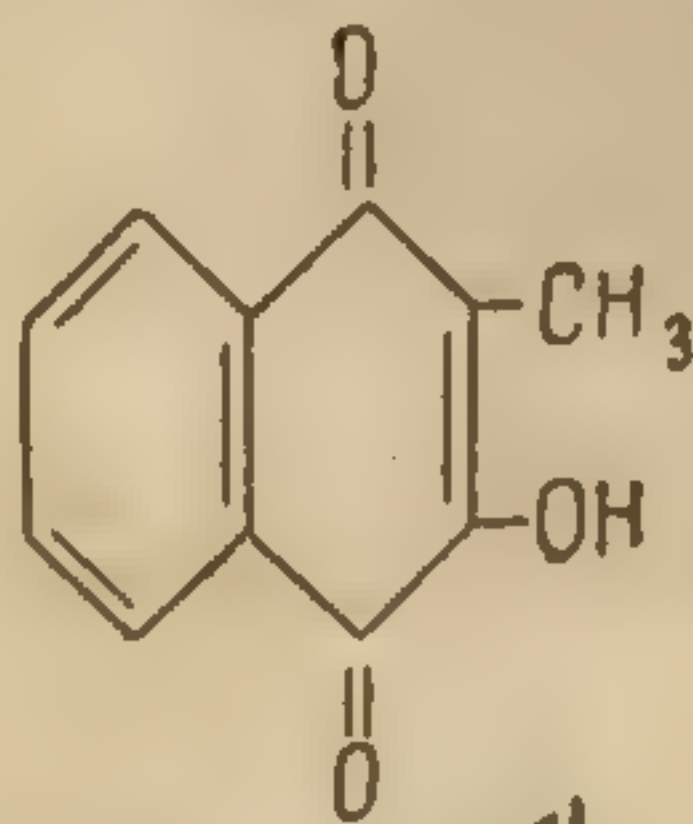
бина, уровень которого в крови подопытных животных может быть увеличен более чем до 200% (157, 197).

Имеются также предположения, что витамин К, представляющий собой хинон, принимает участие в функции окислительно-восстановительной системы, при окислении групп SH в цепи — S — S — (198). Еще менее обосновано допущение, что витамин К включается в реакцию при образовании сгустка путем окисления SH групп фибриногена в — S — S — группы фибрина. Существуют предположения, что витамин К не только контролирует продукцию протромбина в организме, но и обладает способностью прекращать кровотечения при нормальном уровне протромбина в крови, ускорять заживление ран и язв (158). Однако эти данные, полученные на клиническом материале, еще не подтверждены в строгих экспериментальных условиях.

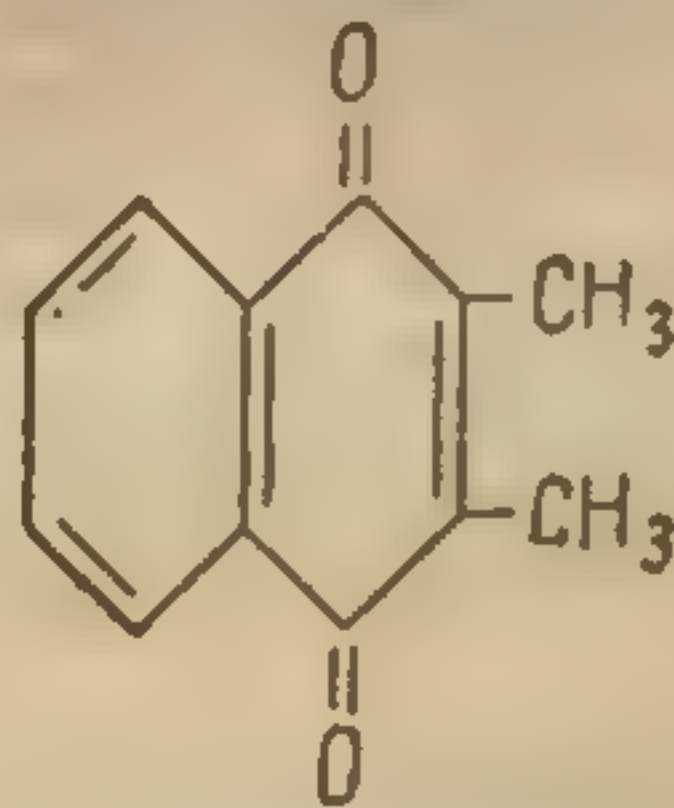
7. СПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНОВ К

В связи с установлением хиноновой структуры молекулы витамина К, были осуществлены многочисленные поиски антигеморрагической активности среди различных хинонов. Первым был испытан в 1939 г. с положительным результатом синтетический препарат фтиокола (2-метил-3-гидрокси-1,4-нафтохинон) (88), являющийся производным 2-метил-1,4-нафтохинона. Вслед за фтиоколом, Альмквист и Клозе (89, 104, 106) и Ансбахер и Фернхольц (93, 109, 112) в 1939 г. использовали в своих экспериментах химически чистый 2-метил-1,4-нафтохинон и установили, что этот препарат обладает исключительно высокой активностью витамина К. В том же году эти данные были подтверждены в ряде работ (121, 122, 126, 127, 128, 129) и было установлено, что вещества со структурой 2-метил-1,4-нафтохинона и хингидрона обладают максимальной степенью физиологической активности.

Начиная с 1939 года разными авторами были синтезированы и испытаны многие десятки жирорастворимых и водорастворимых производных нафтохинона, обладавших той или иной степенью антигеморрагической активности. Здесь приводятся формулы некоторых из этих веществ, активность которых наряду со многими другими препаратами была установлена на первых этапах изучения анало-



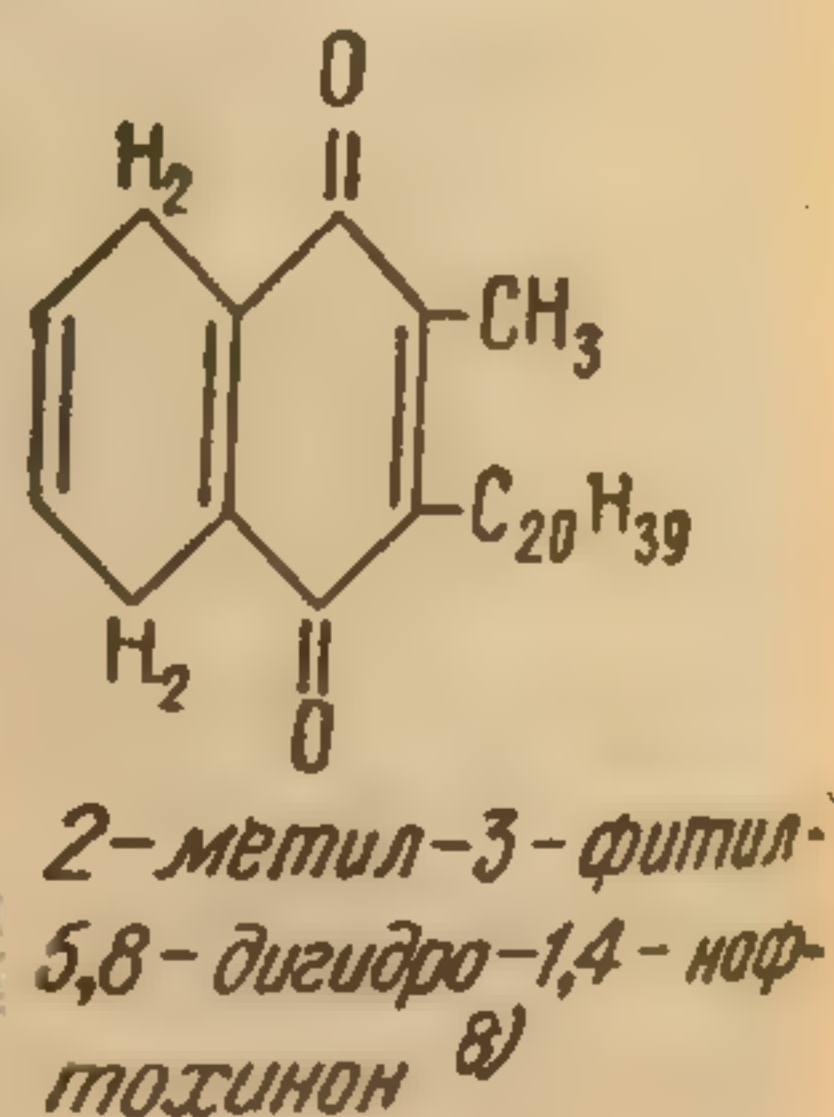
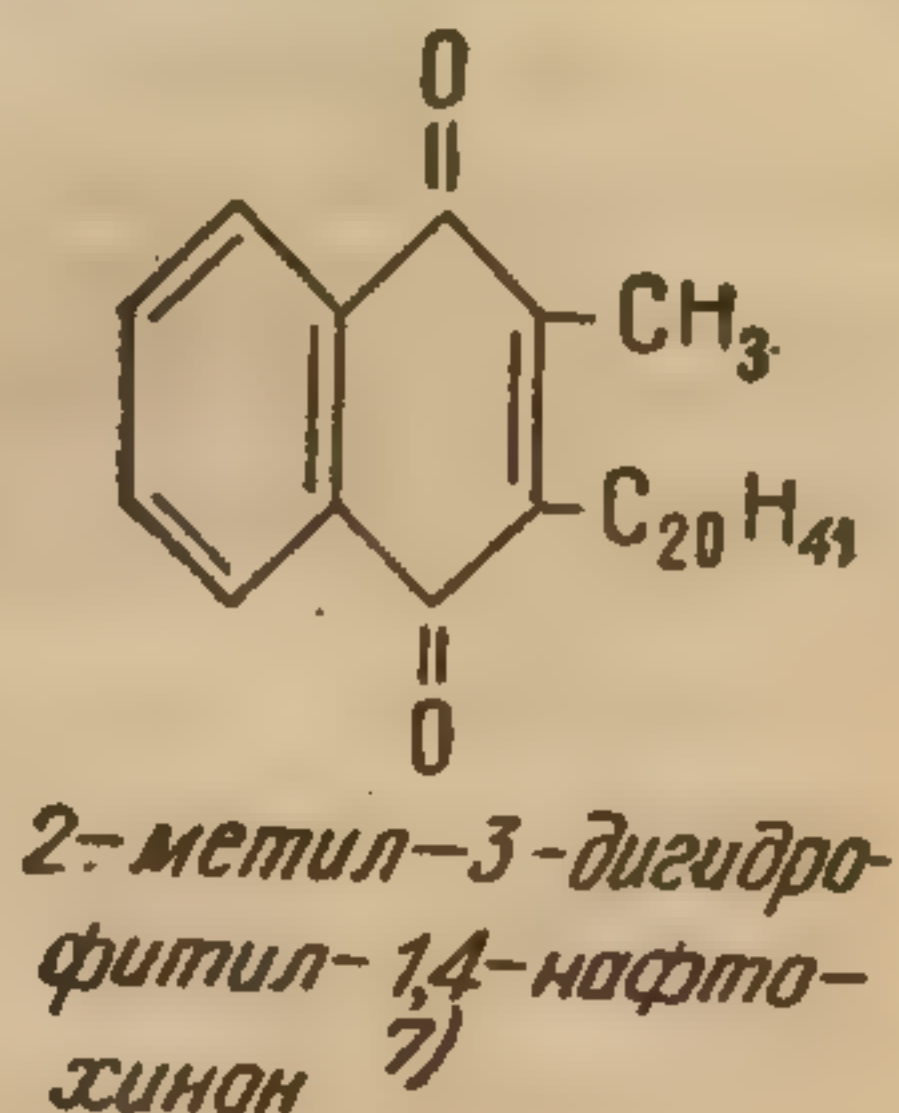
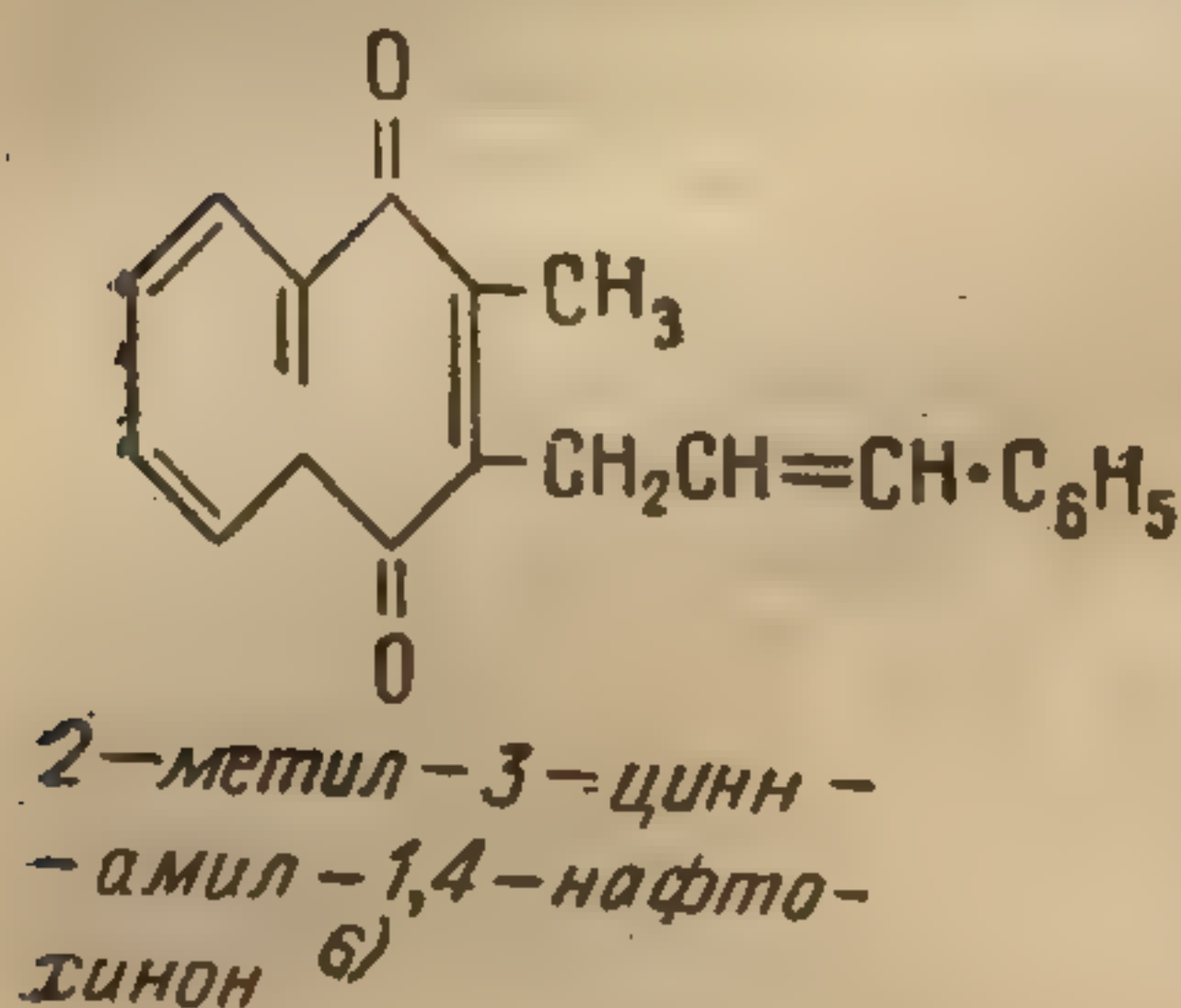
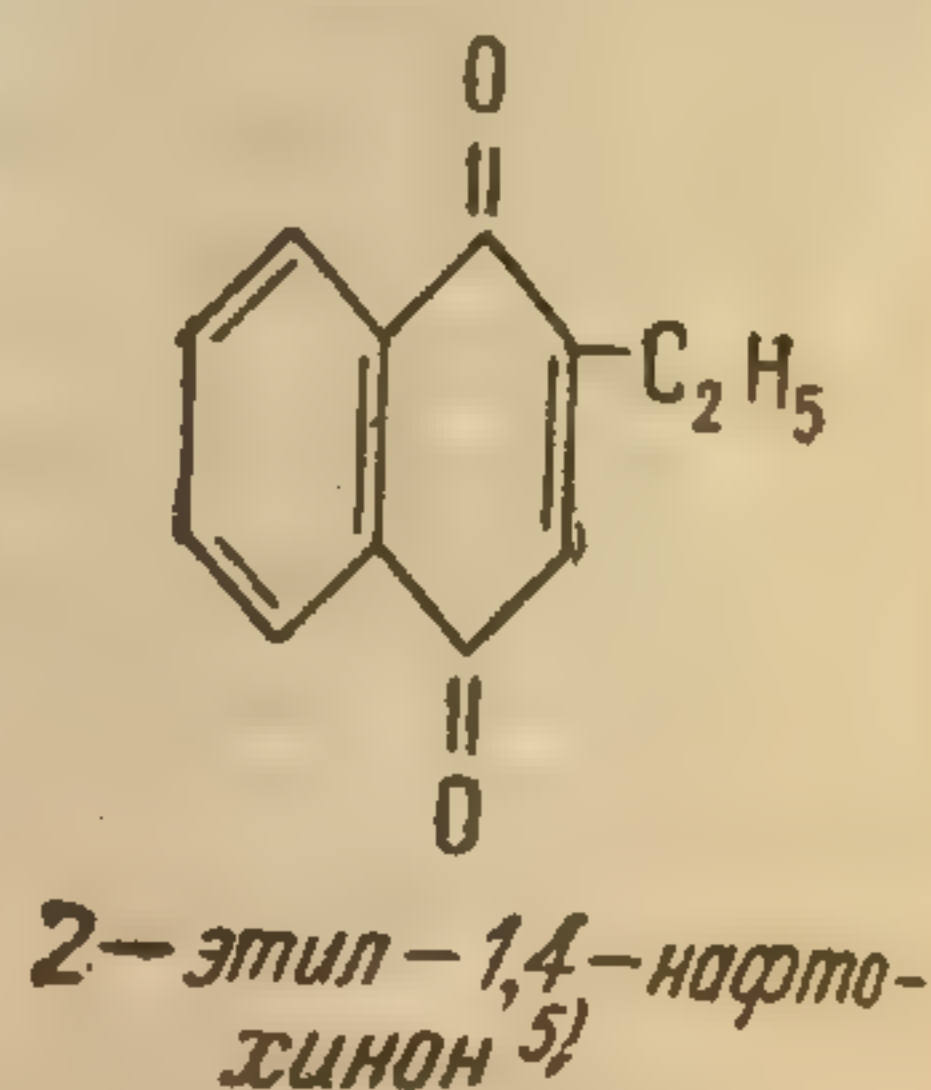
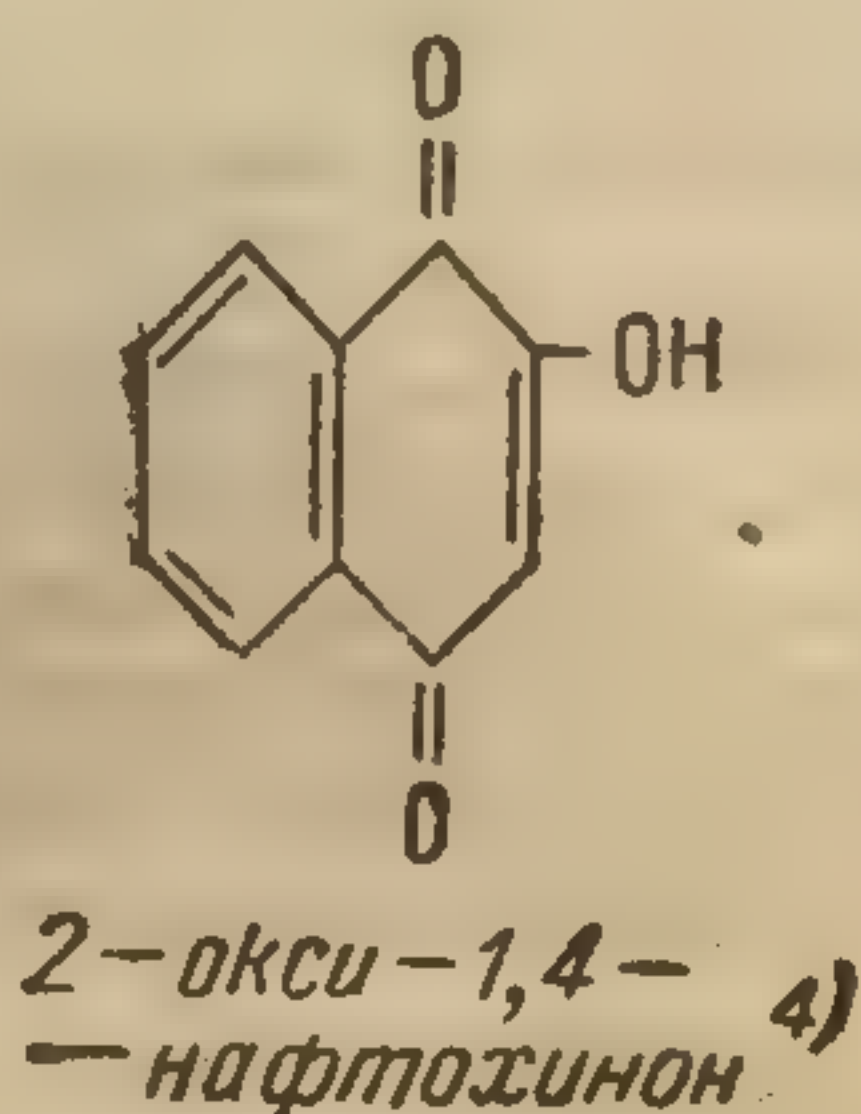
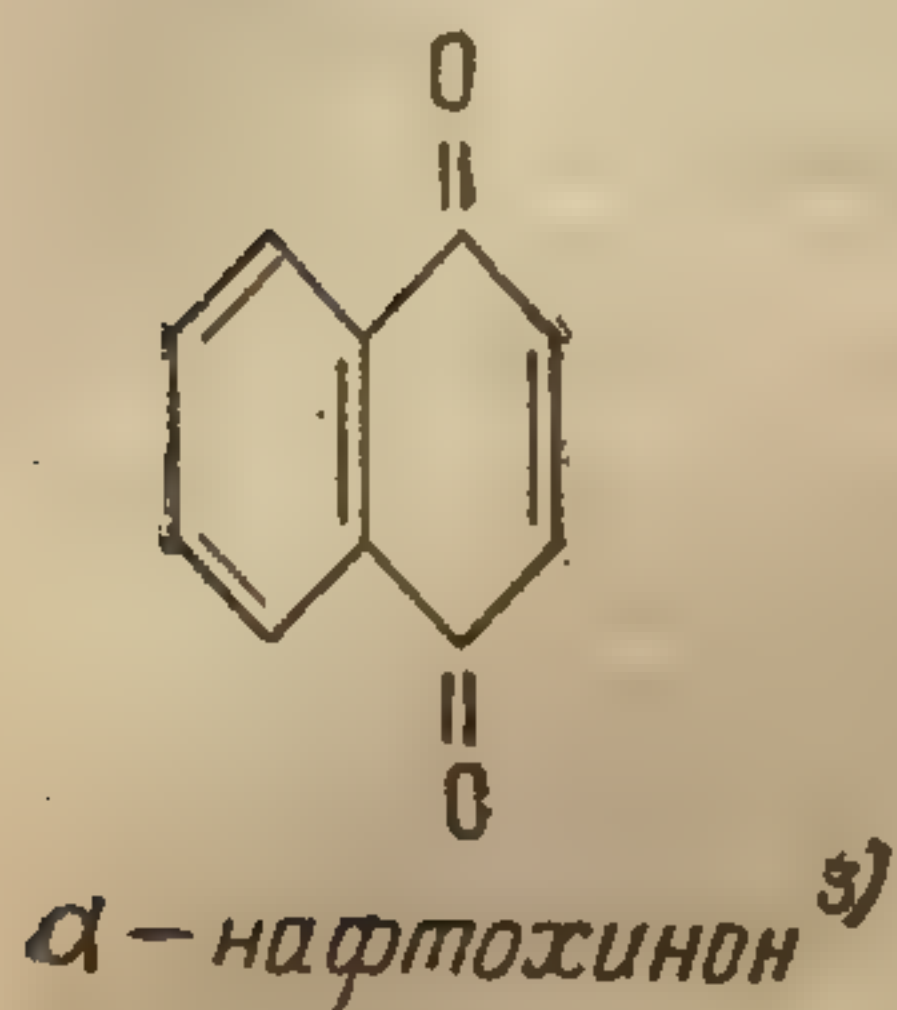
Фтиокол ¹⁾



2,3-диметил-
—1,4-нафтохинон ²⁾

¹⁾ Альмквист и Клозе (1939) (88, 89, 106); Ансбахер и Фернхольц (1939) (93), Тайер, Ченей, Бинклей, Мак-Коркводаль и Дойзи (1939) (121).
²⁾ Кун, Валленфельс, Вейганд, Молль и Гепдинг (1939) (126); Фернхольц, Ансбахер и Мак-Филлами (1940) (113).

гов антигеморрагических витаминов К. Вариация степени биологической активности этих веществ крайне велика и достигает предела до 1000 раз.



Альмквист и Клозе (104) получили производные фтиокола, обладающие антигеморрагической активностью: дигидро-фтиокол, триацетат, окта-децил-эфир, этиловый эфир и др.

Группа авторов: Тайер, Дойзи, Ансбахер и Фернхольц; Дам и Каррер с сотрудниками описали полученные ими активные производные 2-метил-1,4-нафтохинона: 2-метил-1,4-нафтогидрохинон, гидрохинон-диацетат, гидрохинон-дипропионат, гидрохинон-диметилэфир и др.

Из многочисленных активных водорастворимых производных, полученных до 1940 г., приведем следующие:

³ Тайер, Ченей, Бинклей, Мак-Коркводалль и Дойзи (1939), (121); Альмквист и Клозе (1939), (104); Дам, Глевинд и Каррер (1940), (129) и др.

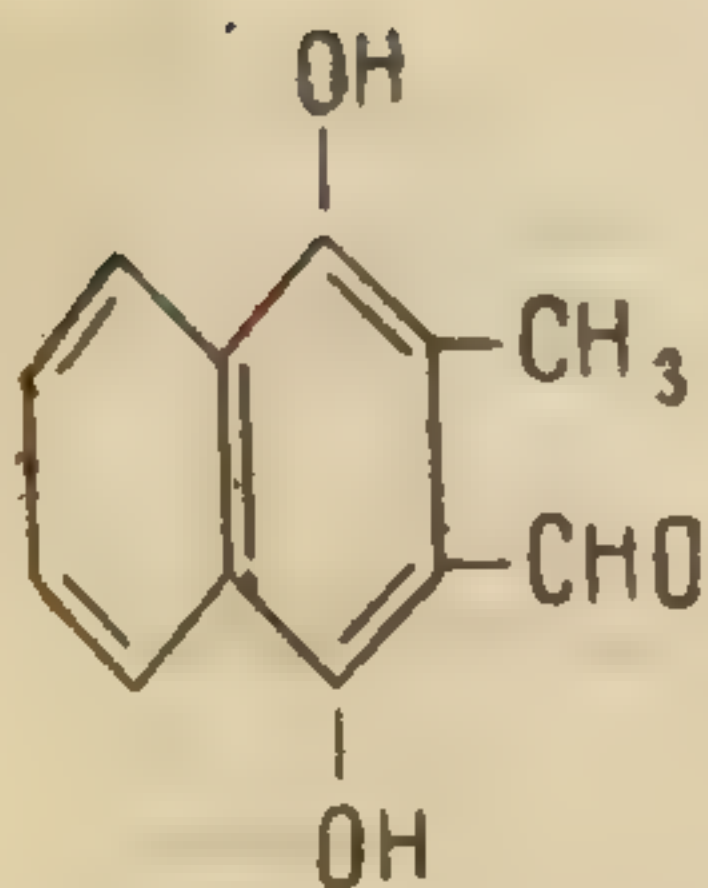
⁴ Альмквист и Клозе (1939), (89); Дам, Гледвин и Каррер (1940), (129).

⁵ Тайер, Ченей, Бинклей, Мак-Коркводалль и Дойзи (1939), (121) Фернхольц, Ансбахер и Мак-Филлами (1940), (113) и др.

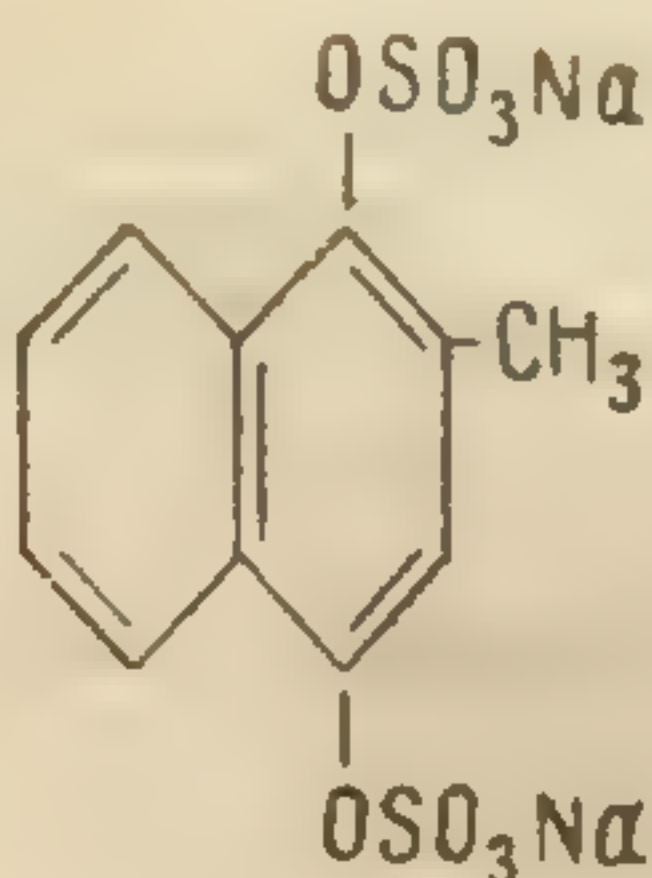
⁶ Физер (1939), (114).

⁷ Ансбахер, Фернхольц и Мак-Филлами (1939), (109); Каррер и Эппрехт (1940), (139) и др.

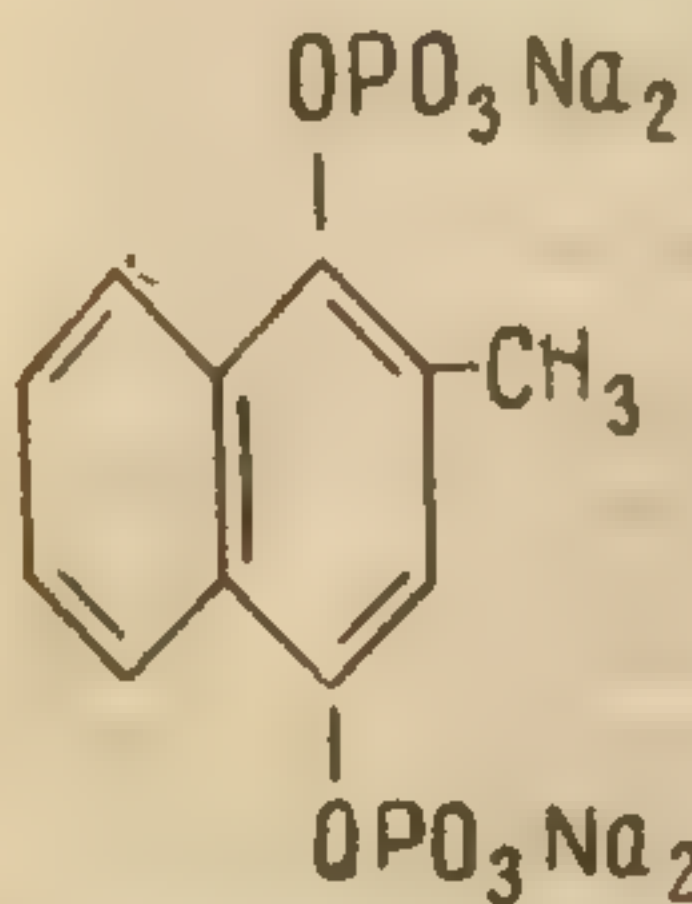
⁸ Физер, Тишлер и Семпсон (1940), (117).



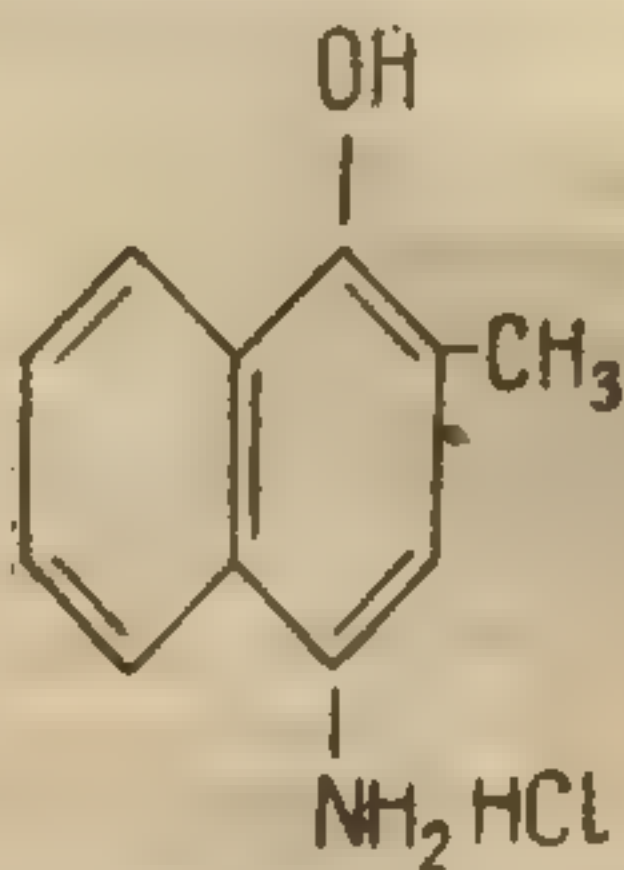
1,4 - диокси - 2 -
-метил - 3 - нафтоаль-
дегид ^{9/}



2 - метил - 1,4 - нафтогидро-
хинон - дисульфат
натрия ^{10/}



2 - метил - 1,4 - нафто-
гидрохинон - дифосфат
натрия ^{11/}



4 - амино - 2 - метил -
-1,4 - нафтол ^{12/}

Физером и Фреем (134) был синтезирован водораствори-
мый 2-метил-1,4-нафтогидрохинон-дисульфат натрия, проявляющий
антигеморрагическую активность на цыплятах в навеске от 2 и более
гамм.

2-метил-1,4-нафтогидрохинон-дифосфат натрия был синтезирован
Физером и Фреем (134) и Фостером, Ли и Сольм-
сеном (135). На основании данных последних авторов, это вещество
проявляет антигеморрагическую активность у цыплят в навеске, рав-
ной 2γ.

По данным же Фернхольца и Ансбахера (112), ми-
нимальная доза его лежит в пределах навески до 5γ, и степень актив-
ности этого вещества, по сравнению с 2-метил-1,4-нафтохиноном, в
двадцать раз ниже.

В 1941 г. Мур (133) осуществил синтез препарата, структура
которого, по мнению автора, соответствует 2-метил-1,4-нафтогидро-
хинон-3-сульфонату натрия. Препарат был получен путем нагревания
2-метил-1,4-нафтохинона в смеси с одним или двумя молями бисуль-

⁹ Бутт, Снелл, Остерберг и Боллман (1940) (137).

¹⁰ Физер и Фрей (1940) (134).

¹¹ Физер и Фрей (1940) (134); Фостер, Ли и Солмсен (1940) (135).

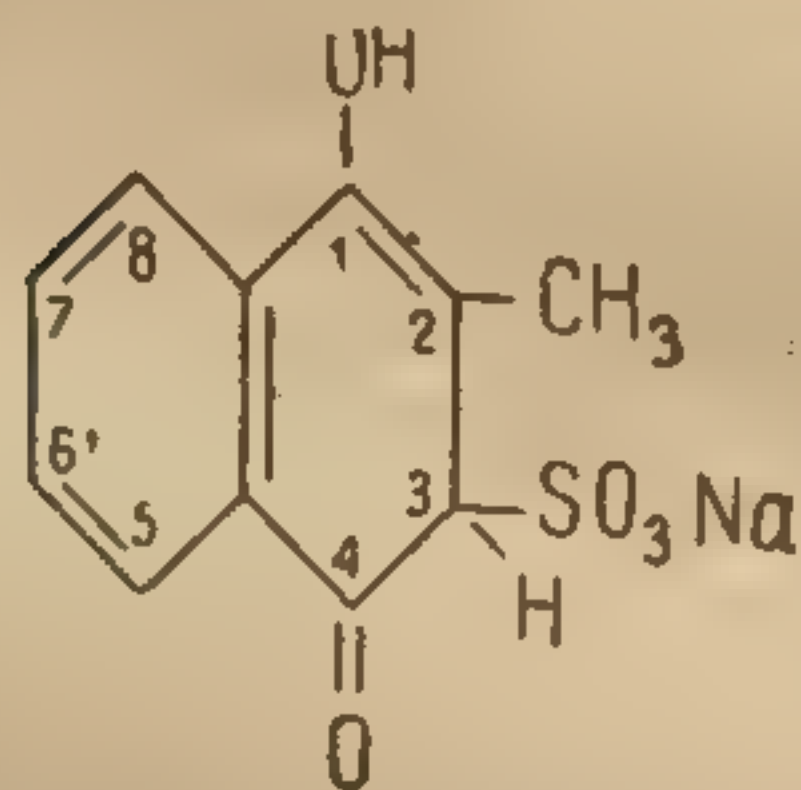
¹² Дойзи (1939) (138); Дам, Глевинд и Каррер (1940) (129).

фита в водном растворе. Продукт реакции не удалось изолировать в кристаллическом состоянии. Будучи хорошо растворимым в воде, по сравнению с рядом других полученных автором синтетических продуктов, препарат обладал высокой активностью, равной активности 2-метил-1,4-нафтохинона.

Сравнительная активность производных нафтохинона
[По М у р у] (133)

	Растворитель	Антигеморрагическая активность в %
2-метил-1,4-нафтохинон	вода	100
2-метил-1,4-нафтогидрохинон-3-сульфонат натрия	вода	100
2-метил-1,4-нафтогидрохинон-3-сульфонат калия	вода	1,25
2-метил-3-диметиламиноэтиламино-1,4-нафтохинон гидрохлорид	вода	25,0
Бензиламин-2-метил-1,4-нафтогидрохинон-3-сульфонат	вода	100
2-метил-нафталин-1-сульфонат натрия	вода	0,0013
2-метил-нафталин-6-сульфонат натрия	вода	0,000
2-метил-нафталин-8-сульфонат натрия	вода	0,000
2-метил-1-нитронафталин	масло	0,0016
2-метил-1-амино-4-сульфоокислота	вода	0,002

В начале 1942 г. бисульфитное производное 2-метил-1,4-нафтохинона было синтетически получено Ш м у к о м и биологически изучено К у д р я ш о в ы м и У л и т и н о й,



которые показали весьма высокую антигеморрагическую активность препарата, почти равную активности 2-метил-1,4-нафтохинона. Это соединение было синтезировано также П а л л а д и н ы м (158) и названо им вика-соллом. Химическая структура этого вещества была расшифрована Ш е м я к и н ы м с со-трудниками (159) (I).

Б е к е р у, Д э в и с у, М а к э л о й и К а р л с о н у (141) удалось получить кристаллические препараты в процессе реакции бисульфитов натрия и калия с 2-метил-1,4-нафтохиноном. Полученные соли двух этих металлов 2-метил-1,4-нафтогидрохинон-3-сульфоокислоты, по мнению авторов, обладали сравнительно слабой биологической активностью.

Б е к е р и К а р л с о н (143) получили ряд водорастворимых препаратов, биологическая активность которых была сравнена с 2-метил-1,4-нафтохиноном. Из них 1-окси-2-метил-4-нафтил-β-глюкозид, 1-ацетокси-2-метил-4-нафтол, наравне с 2-метил-1,4-нафтогидрохиноном обладали очень высокой биологической активностью.

Б е н д и х и Ч е р г е ф ф в 1943 г. (144) путем окисления хромовой кислотой 2-метилнафталин-8-сульфамида в нафтохинон-сульфамид, с последующей конверсией последнего при помощи азотной кислоты, получили новое соединение: 2-метил-1,4-нафтохинон-8-сер-

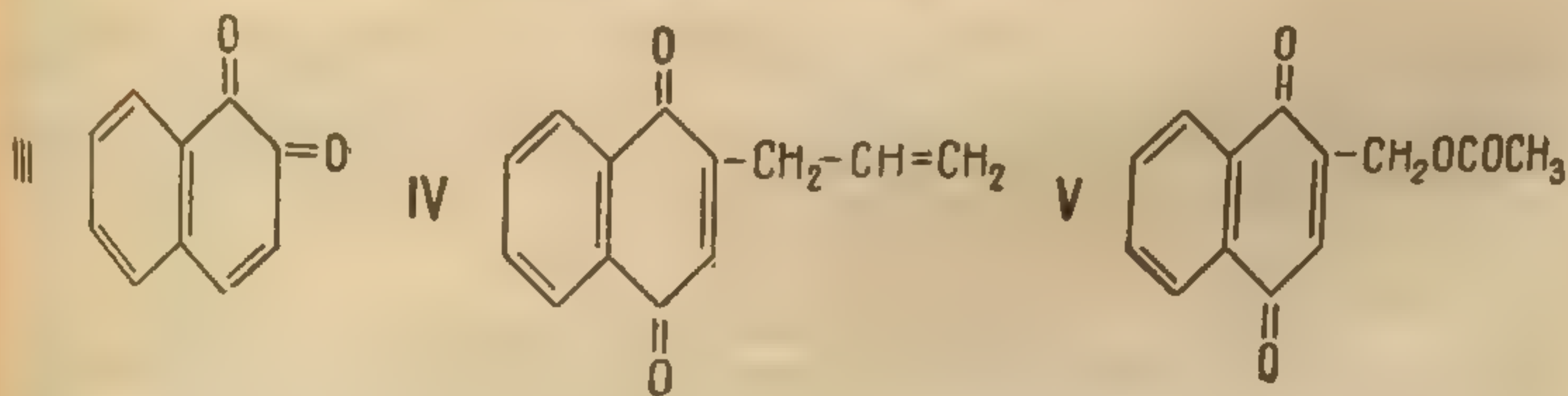
нистую кислоту (II). Активность этого препарата оказалась крайне слабой (менее 0,001 активности 2 метил-1,4-нафтохинона).

К числу соединений 2-метил-1,4-нафтохинона с металлами, обладающих некоторой антигеморрагической активностью, следует отнести не только сульфонаты калия и натрия (142), но и кристаллические соли лития, аммония и кальция (145).

Изучение многочисленных синтетических соединений показало, что многие хиноны не обладают антигеморрагической активностью. Среди них 1,4-бензохинон и его производные, как толу-*p*-хинон, *p*-ксилохинон, 2,3-диаллил-бензохинон и многие другие. К числу малоактивных соединений Тайер, Ченей, Бинклея, Мак-Коркводаль и Дойзи (121) и Фернхольц, Ансбахер и Макфиллами (113) относят β -нафтохинон (III).

Было найдено, что метильная группа в положении 2 играет крайне важную роль в обеспечении активности аналогов витаминов К. Например, незамещенный 1,4-нафтохинон, хотя и проявляет некоторую активность (104, 121, 126, 128), но крайне слабую, порядка тысячной доли по сравнению с 2-метил-1,4-нафтохиноном.

Замена группы CH_3 во втором положении на какую-либо другую группу или радикал, как правило, ведет к понижению или выпадению активности: 2-аллил-1,4-нафтохинон (IV) или 2-оксиметил-1,4-нафтохинон ацетат (V) по данным ряда авторов (96, 97, 113, 121, 129) не активны или обладают крайне низкой активностью.



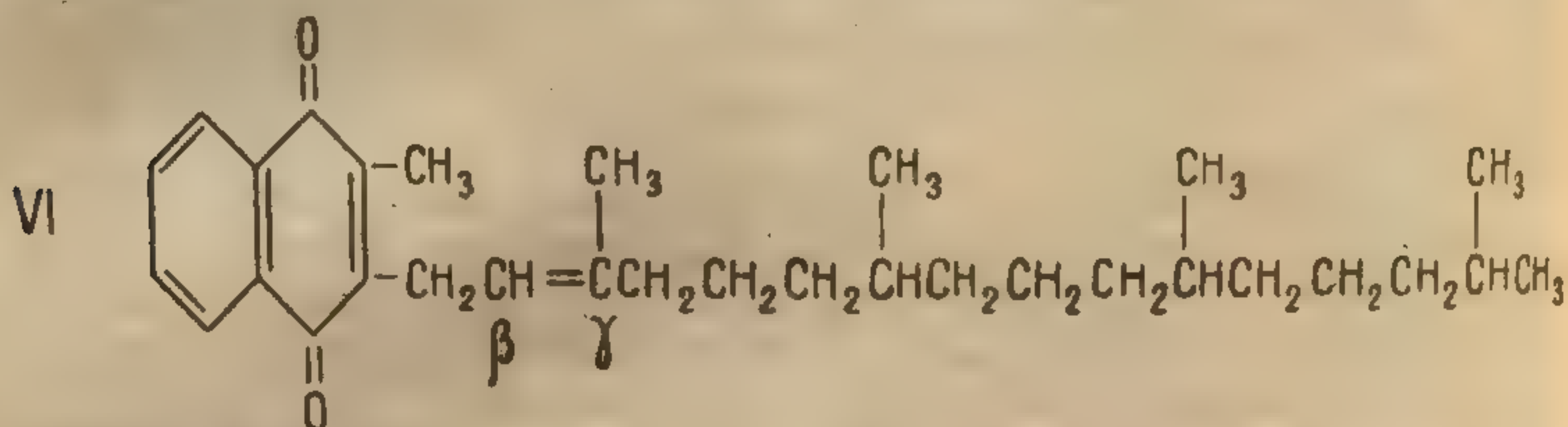
Активность 2-этил-1,4-нафтохинона приблизительно такая же низкая, как незамещенного 1,4-нафтохинона (113, 129).

Замещения в 1-м и 4-м положениях не так остро влияют на активность. Хинон и гидрохинон обладают приблизительно одинаковой антигеморрагической активностью с 4-амино-2-метил-1-нафтолом (111) и слегка более высокой по сравнению с 1-амино-2-метил-4-оксинафтином. Замещение различными группами в 3-м положении большей частью отрицательно влияет на активность препарата. По данным ряда авторов, естественные витамины К, имеющие замещение в 3-м положении, биологически менее активны, чем 2-метил-1,4-нафтохинон (131). 2-метил-3-окси-1,4-нафтохинон (фтиокол) и 2-метил-3-амино-1,4-нафтохинон значительно менее активны, чем 2-метил-1,4-нафто-

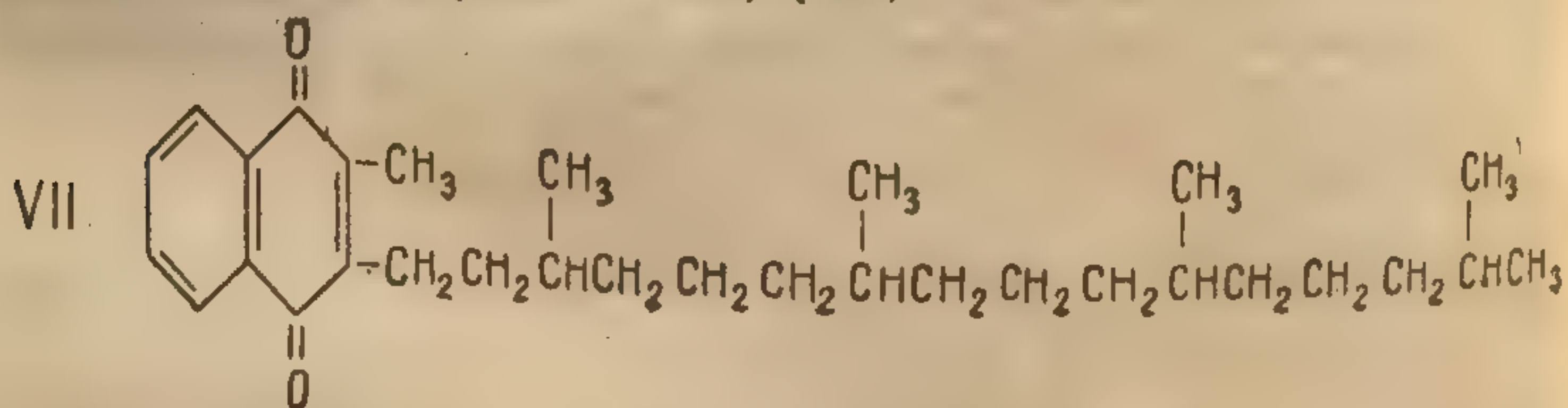
хинон (112, 113, 132). Исключение из этого правила, повидимому, представляет собой 2-метил-3-диметиламино-этил-амино-1,4-нафтохинон-гидрохлорид, в водном растворе обладающий приблизительно равной активностью 2-метил-1,4-нафтохинону (133).

Подробный анализ связи между структурой и биологической активностью аналогов витамина К в 1941 г. был произведен Фишером, Тишлером и Сэмпсоном (141). Авторы дали сравнительную оценку активности 79 различных соединений.

В группе 2-метил-3-алкил и 3-β-алкенил-1,4-нафтохинонов (см. табл.) была найдена вариация эффективной дозы для цыплят от 1 до 300 γ. Самым активным среди указанных соединений является 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон (VI), (витамин K₁), имеющий в цепи радикала двойную связь в β и γ положениях



Насыщение β , γ двойной связи приводит к понижению активности. Так, β , γ -дигидрид (витамина К) (VII).



по крайней мере в 8 раз менее активен по сравнению с витамином К₁. То же явление можно отметить при сравнении 2-метил-3-циннамил-1,4-нафтохинона с его β, γ-дигидридом. Последний в 12 раз менее активен, чем первый.

Насыщение двойной связи в боковой цепи 2-фитил-1,4-нафтохинона (см. табл.) в 12 раз понижает активность получаемого при этом 2-(β , γ -дигидрофитил)-1,4-нафтохинона.

В серии изопреноидных производных биологическая активность находится в зависимости от увеличения длины боковой цепи, достигая максимума при 20-углеродных атомах. Дальнейшее увеличение длины цепи не оказывает существенного влияния на повышение активности препаратов.

В ряду 3- β -алкенил соединений активность также находится в определенной зависимости от боковых цепей. Активность изменяется, хотя и не пропорционально уменьшению молекулярного веса ради-

кала, но в зависимости от размера цепи (см. табл.). Цепь фитила обеспечивает более высокую активность, чем цепь фарнезила. Группа фарнезила активнее цепи геранила. Последняя активнее радикала циннамила, который обеспечивает более высокую активность, чем цепь триметилаллила.

Активность 2-метил-3-алкил- и 3- β -алкенил-1,4-нафтохинонов

[По Физеру, Тишлеру и Сэмпсону] (141)

Соединение	Эффективная доза в гаммах	Соединение	Эффективная доза в гаммах
2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон	1	2-метил-3-циннамил-1,4-нафтохинон	25
2-метил-3-дифарнезил-1,4-нафтохинон	1,6	2-метил-3-(β , γ -триметилаллил)-1,4-нафтохинон	50
2-метил-3-фарнезил-1,4-нафтохинон	5	2,3-диметил-1,4-нафтохинон	50
2-метил-3(β , γ -дигидрофитил)-1,4-нафтохинон	8	2-метил-3-бензил-1,4-нафтохинон	200
2-метил-3-геранил-1,4-нафтохинон	25	2-метил-3-гидроциннамил-1,4-нафтохинон	300

Активность 2-алкил- и 2- β -алкенил-1,4-нафтохинонов (141)

Соединение	Эффективная доза в гаммах	Соединение	Эффективная доза в гаммах
2-метил-1,4-нафтохинон	0,3	2-аллил-1,4-нафтохинон	800
2-фитил-1,4-нафтохинон	50	2-геранил-1,4-нафтохинон	1000
2-фарнезил-1,4-нафтохинон	500	2-этил-1,4-нафтохинон	не активен в дозе 1000
2-(β , γ -дигидрофитил)-1,4-нафтохинон	600	2- <i>n</i> -пропил-1,4-нафтохинон	не активен в дозе 1000

Это явление повторяется и у однозамещенных нафтохинонов, имеющих изопреноидную боковую цепь. Активность понижается в следующем порядке

фитил > фарнезил > дигидрофитил > геранил

2-метил-1,4-нафтохинон занимает особое положение. По данным названных выше авторов (141) он в 170 раз активнее монозамещенного 2-фитил-1,4-нафтохинона и в 3,1 раза превышает активность витамина К₁.

Физер (114) объясняет исключительную биологическую активность метилнафтохинона не присущей ему структурой как таковой, а его (теоретически возможной) способностью превращаться в организме животных в соединение типа витамина К. Этот простой хинон

2-метил-3-г
1,4-дигидро

11

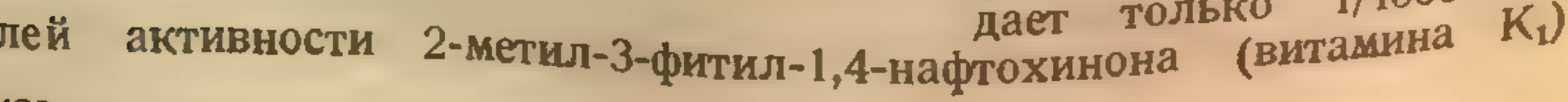
X

X

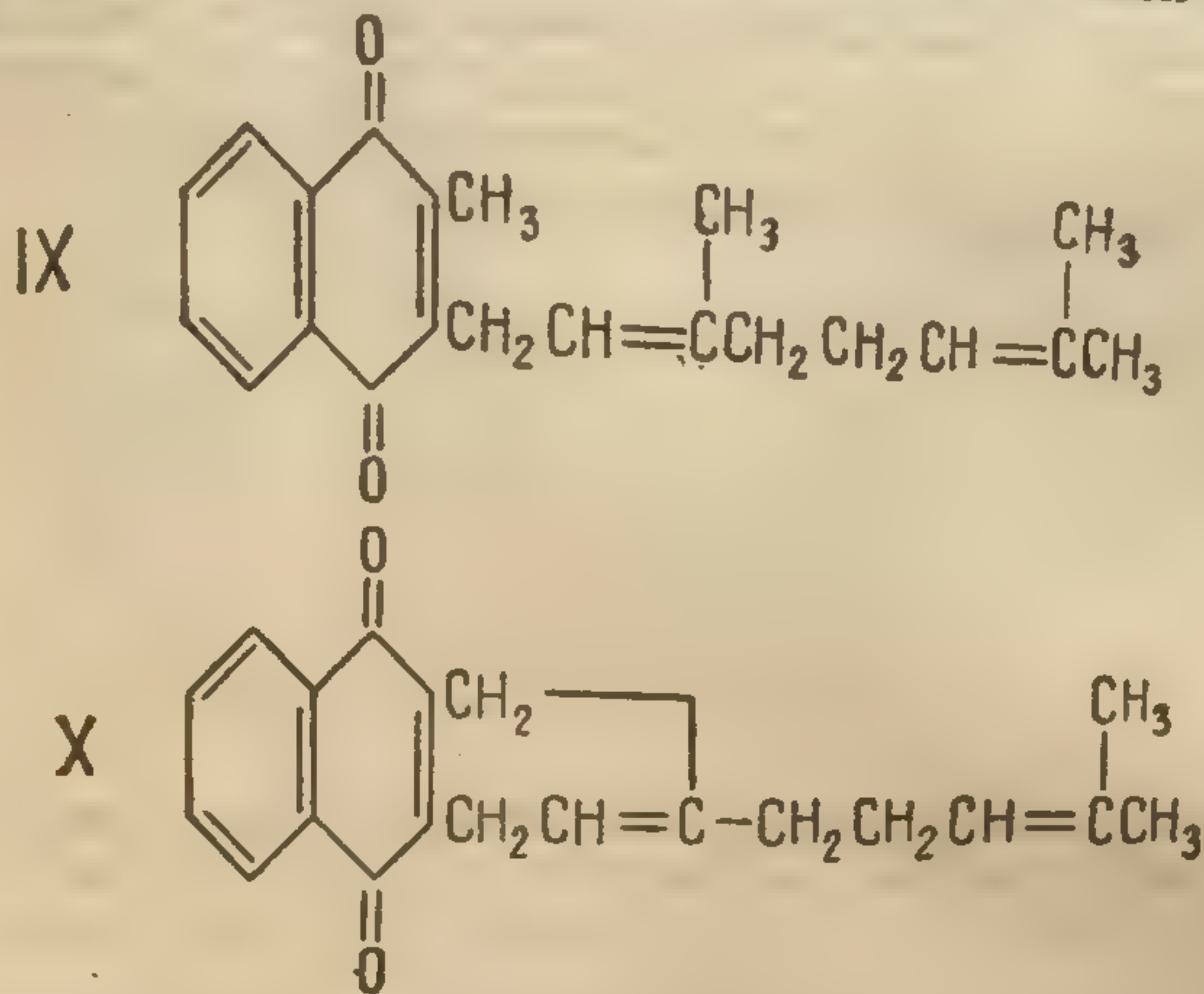
X

Второе соедине-
нием метиленовой
или боковой це-
стильных групп,
ж. Первый пре-
ставлен в дозе, ра-
второй (X) не ак-
дозе 1000 г.
Подобного же
вление наблюдае-
ключении метильно-
ликовое кольцо, в
возможных поло-
жении (XI) лишен

Структурная форма

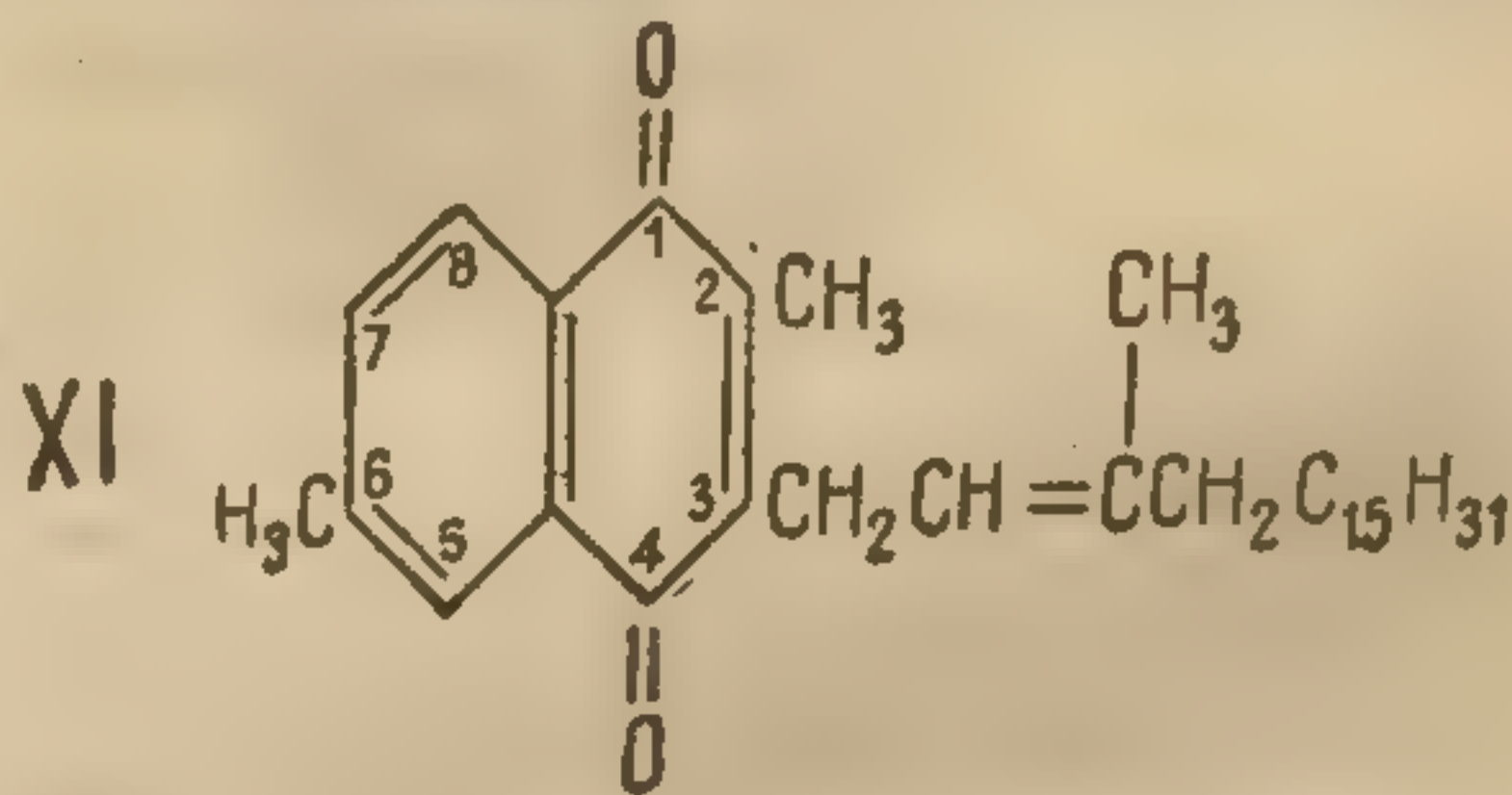


2-метил-3-геранил-1,4-нафтохинон (IX) и 2-(δ-метил-γ-пентенил)-1,4-дигидро-антрахинон (X) чрезвычайно близки по своей структуре.

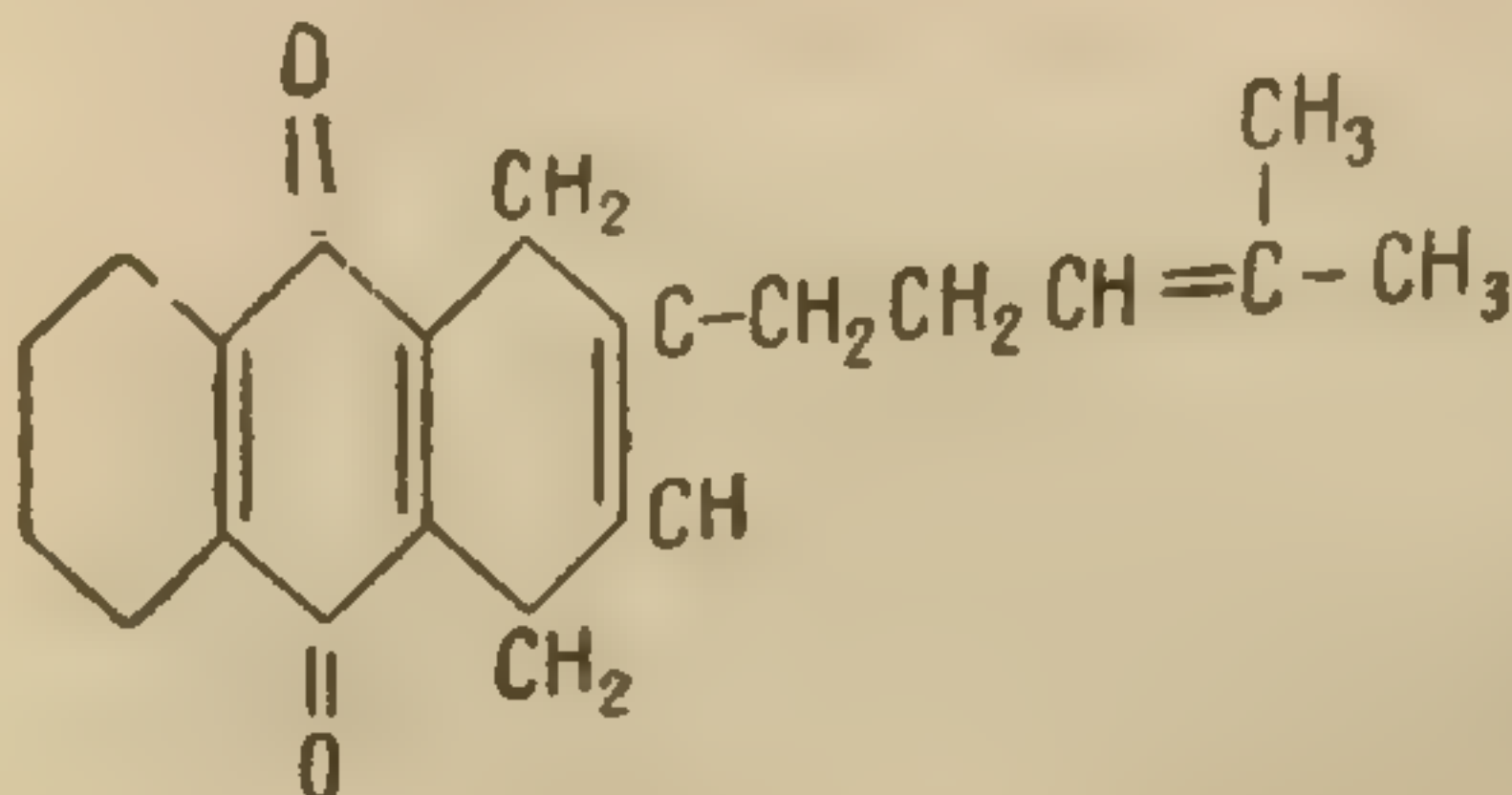


Второе соединение (X) ¹ отличается от первого (IX) только наличием метиленовой связи между 2-м положением и γ-углеродным атомом боковой цепи, в месте метильных групп, обеих точек. Первый препарат (IX) активен в дозе, равной 25 γ, а второй (X) не активен даже в дозе 1000 γ.

Подобного же характера явление наблюдается при включении метильной группы в боковое кольцо, в любое из 4 возможных положений. Например, 2,6-диметил-3-фитил-1,4-нафтохинон (XI) лишен активности.

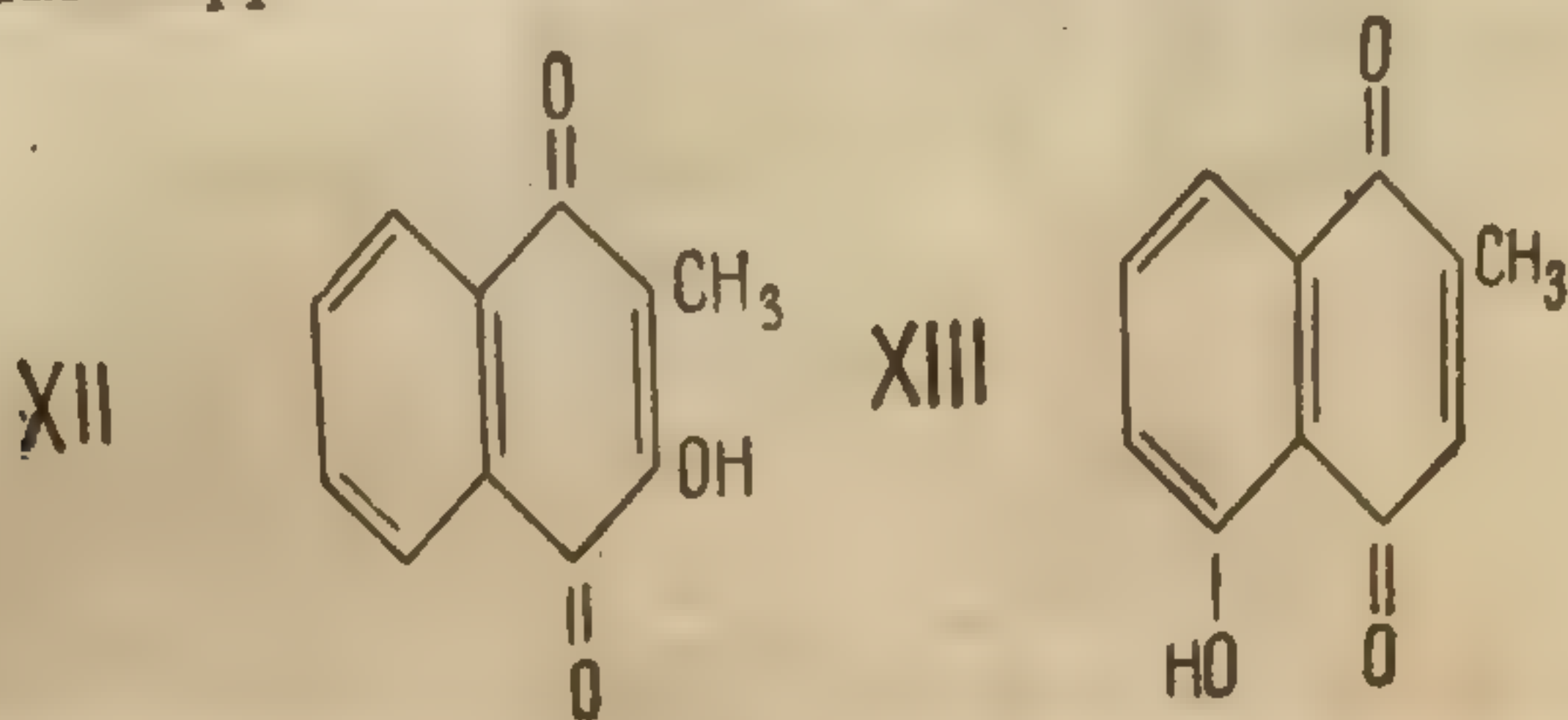


¹ Структурная формула этого антрахинона (X) может быть изображена в общепринятой форме:



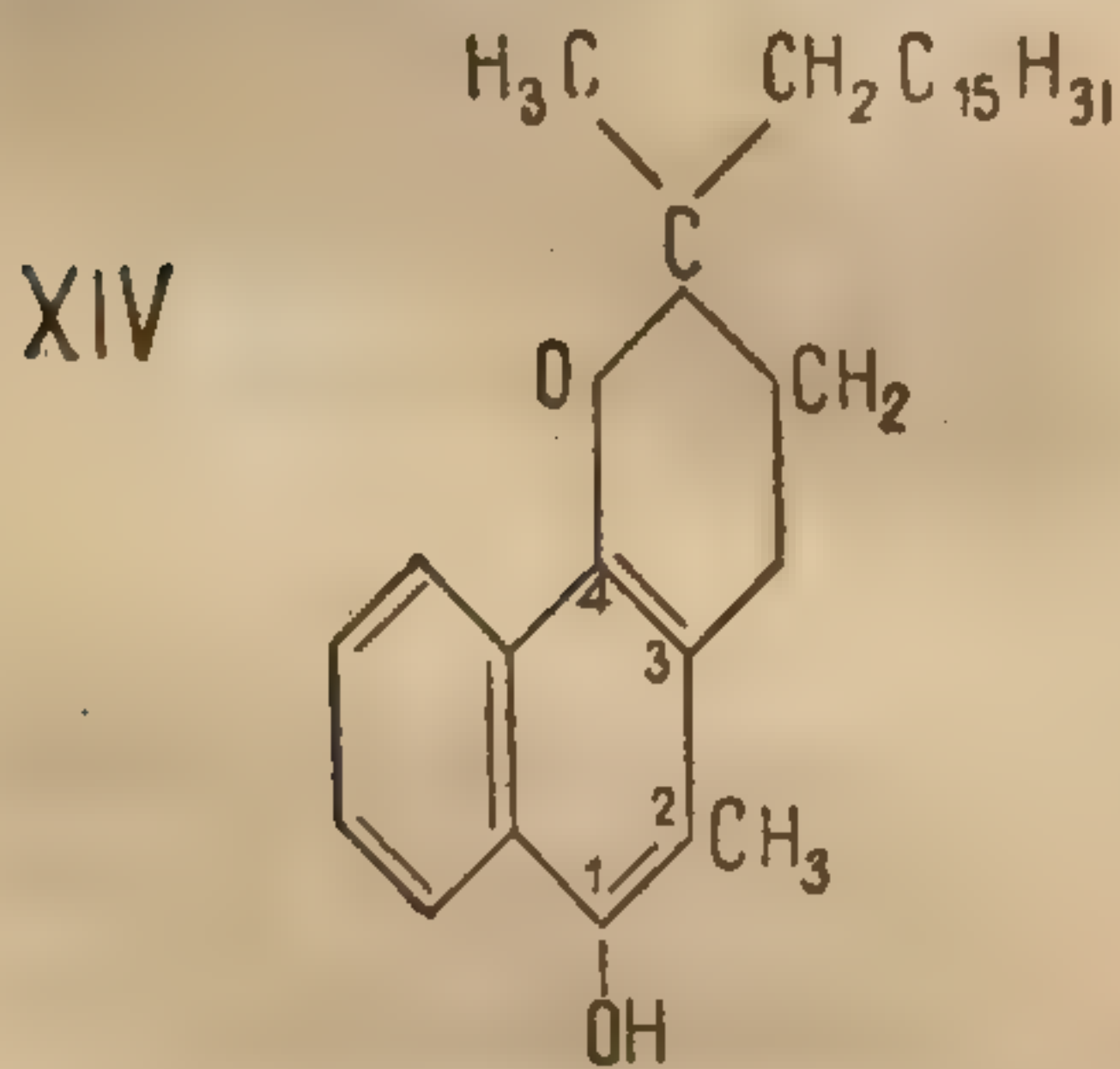
Только включение метильной группы в положение 5 не приводит к полной потере активности: 2,5-диметил-1,4-нафтохинон сохраняет приблизительно 1/170 часть активности 2-метил-1,4-нафтохинона.

Включение гидроксильной группы в любое из 5 возможных положений 2-метил-1,4-нафтохинона сильно понижает, но не лишает соединения антигеморрагической активности.



Фтиокол (2-метил-3-окси-1,4-нафтохинон) (XII) и его изомер плумбагин (2-метил-5-окси-1,4-нафтохинон) (XIII) обладают приблизительно одинаковой степенью активности, в 400—500 раз более низкой по сравнению с 2-метил-1,4-нафтохиноном.

Среди веществ, не имеющих структуры нафтохинона (бензохиноны, дурохиноны и др.), не было обнаружено заметной биологической активности. Но особого внимания заслуживает нафтотокоферол (XIV),



обладающий одновременно активностью витамина К и витамина Е.

К-витаминная активность этого вещества не велика: в 500 раз более низкая, чем у витамина К₁. Это вещество способно переходить в хинон.

Анализ активности эфиров нафтогидрохинона, гидрогенизированных нафтохинонов тетралина и других производных нафталина также показал, что антигеморрагическая активность связана с теми веществами, которые способны в процессе биохимического превращения переходить в нафтохиноны типа витамина К₁ или К₂ (141).

В противоположность точке зрения Фишера, Тишлера и Сампсона (141), считающих, что антигеморрагическая активность разнообразных веществ обусловлена их способностью превращаться в организме животных в соединения типа витамина К, Шемякин, Щукина и Швецов (146) склонны рассматривать 2-метил-1,4-нафтохинон, витамины К₁ и К₂ и все многочисленные аналоги этих соединений, обладающие биологической активностью, как провитамины. Механизм физиологического действия этих провитаминов, по мнению авторов, объясняется их распадом в организме до фта-

вой кислоты. Фталевая кислота при испытании на желтушных крысах обладает очень низкой биологической активностью (147), а ее менее растворимые дериваты, как диамид и диэтиловый эфир, более высокой активностью, но все же в навесках, равных нескольким десяткам мг (50 и более) (147, 148). Для цыплят антигеморрагическая активность этих веществ еще не является доказанной. Антигеморрагическая активность некоторых веществ, не имеющих структуры хинона, например, 4-амино-2-метил-1-нафтола, или 2-метил-1-тетралина объясняется превращением их в организме в метил-нафтохинон, который выводится с мочой в комбинированной форме (201).

Имеется ряд указаний, что метилксантины обладают антигеморрагической активностью (202), которая была установлена у теофиллина (203—206) и этилендиамина (205, 206). Т о б и а н и (207) установил, что вещества содержащие в своей структуре гуанидиновое ядро укорачивают время свертывания крови путем повышения образования тромбина.

Было подтверждено (208), что кофеин (1,3,7-триметилксантин) теобромин (3,7-диметилксантин) и теофиллин (1,3-диметилксантин) вызывают у собак, крыс и кроликов состояние гиперпротромбинемии и противодействуют антикоагулянту 3,3-метилен-бис (4-оксикумарину). Существует попытка объяснить это явление тем, что метилксантины стимулируют функцию ткани печени, продуцирующей протромбин (209).

8. ИНГИБИТОРЫ ВИТАМИНОВ К

Установлено, что 3,3-метиленбис (4-оксикумарин), понижает концентрацию протромбина в крови животных (210—214). Биологическое испытание почти всех возможных бис-4-оксикумаринов и их производных, в числе более 100 соединений, показало, что из всех этих веществ только один 3,3-метиленбис (4-оксикумарин) вызывает наиболее острую форму гипопротромбинемии у кроликов. Многочисленные другие вещества, относящиеся к классу 4-оксикумарина, обладали значительно меньшей активностью или были совершенно ее лишены (215).

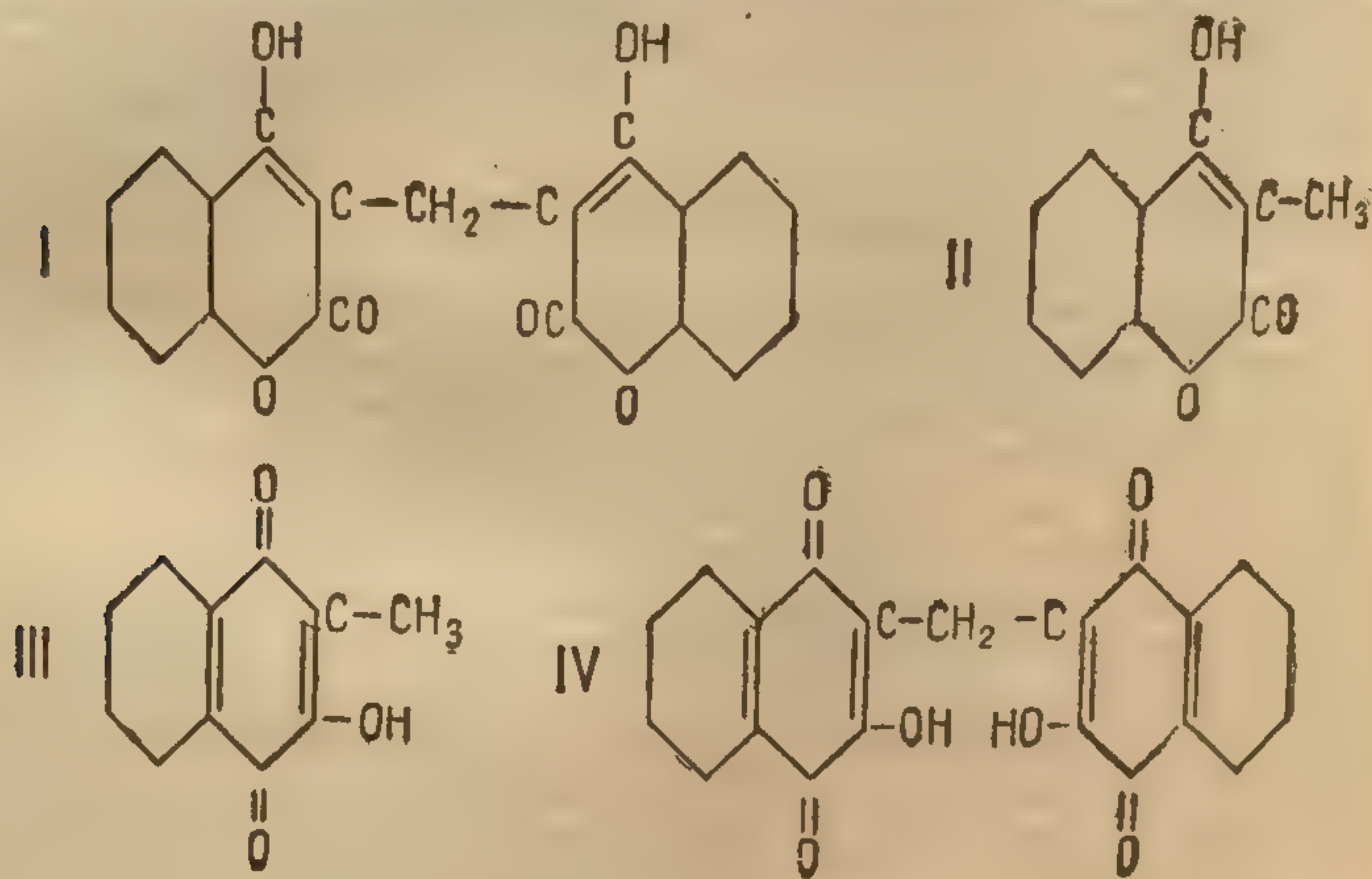
Геморрагическое действие дикумарина было объяснено тем, что это соединение при распаде в организме дает образование салициловой кислоты, подобно тому, как это наблюдается *in vitro* (211). Введение же в организм животных больших доз салициловой кислоты или ее производных снижает концентрацию протромбина в крови (216). Этот факт был также отмечен и в клинических наблюдениях (217—220). Однако у животных, получивших дикумарин, не удается обнаружить в моче салициловой кислоты, в отличие от контроля, получившего вместо дикумарина салициловокислый натрий (221). Кроме того, индандион и его дериваты также оказались способными снижать концентрацию протромбина в крови, причем 2-пивали-1,3-индандион по своей активности равен дикумарину (222).

Так как нельзя допустить, что это вещество при распаде в организме может дать образование салициловой кислоты, было высказано пред-

положение, что II дикумарин оказывает свое действие на концентрацию протромбина не через посредство образования салициловой кислоты, которой не удастся обнаружить в моче подопытных животных (221), а каким-то иным путем. О том же свидетельствует и тот факт, что дикумарин активнее салициловой кислоты и ее производных от 25 до 100 раз и что очень небольшая доза витамина К способна предохранить от развития гипопротромбинемии, при действии на организм одной большой дозы салицилового натра. Для предотвращения же гипопротромбинемии, вызываемой одной небольшой дозой дикумарина, требуется массивная доза витамина К (221).

Интересно отметить, что в то время как дикумарин (I) обладает антагонистическим действием в отношении витамина К, кумарин, имеющий структуру, представленную формулой (II), является антигеморрагическим агентом, повышающим концентрацию протромбина (223).

Хорошо известно, что фтиокол (III) (2-метил-3-окси-1,4-нафтохинон) обладает активностью витамина К. Вещество же, представляющее собою метилен-бис (3-окси-1,4-нафтохинон) (IV), вызывает геморрагию на почве развивающейся гипопротромбинемии (223).



9. ПОТРЕБНОСТЬ РАЗНЫХ ВИДОВ ОРГАНИЗМОВ В ВИТАМИНАХ К

Известно, что среди микроорганизмов, бацилла бычьего туберкулеза, в отличие от палочек Коха, требует для своего роста витамин К (фтиокол) (166, 167).

Птицы остро нуждаются в притоке витамина К с пищей (15), причем для цыплят необходима дневная доза, равная 1 гамме чистого витамина К₁ или 0,3 гаммы кристаллического 2-метил-1,4-нафтохинона (141).

Потребность млекопитающих животных в витамине К удовлетворяется двояким путем: поступлением его с пищей и синтезом его бактериальной флорой кишечника (182—186). После перевязки желчного протока, для временного восстановления нормального уровня протромбина взрослой крысе требуется однократная внутримышечная инъекция около 10 гамм бисульфитного производного 2-метил-1,4-нафтохинона (163). Взрослому человеку при обтурационной желтухе рекомендуется дневная доза от 10 до 15 мг 2-метил-1,4-нафтохинона или бисульфитного производного в продолжение трех дней подряд. Для детей эффективной дневной дозой этих веществ следует считать 1—2 мг (157, 192, 196, 225).

На уровень потребности в витамине К, повидимому, оказывают влияние температурные условия среды обитания. Так, при гипопротромбинемии у крыс, содержащихся при тропической жаре, требовались в два раза более высокие дозы витамина К для восстановления нормальной концентрации протромбина, чем для таких же животных, находившихся в условиях более низкой температуры (224). В согласии с этим наблюдением находятся предварительные статистические данные, показывающие, что ранняя детская геморрагия в 4 раза чаще проявляется среди новорожденных детей на южных широтах, чем на севере (224).

Систематическое исследование токсичности различных веществ, обладающих антигеморрагическим действием, было проведено Молитор и Робинзоном (164).

Была изучена токсичность различных доз витамина K_1 , фтиокола и 2-метил-1,4-нафтохинона.

Острые опыты были проведены на белых мышах, с весом тела 18—20 г, и на девятнадцатидневных цыплятах, с весом тела около 75 г. Испытуемые вещества, нерастворимые в воде, были растворены в масле земляного ореха или сезамовом масле и выдавались перорально, через металлическую канюлю 300 мышам. При пероральном введении доза 2-метил-1,4-нафтохинона, равная 0,4 г на килограмм веса тела, давала 35% смертности. При увеличении дозы до 0,8 и 1,0 г — процент смертности достигал 95—100%. Фтиокол проявил более высокую токсичность. При дозе 0,2 г на килограмм веса тела погибло 20% животных, при 0,3 г — 70%, при 0,4 г — 80% и при 0,6 г — 100%. В то же время препарат витамина K_1 в дозах 15,0, 20,0 и 25,0 г на килограмм веса тела не давал токсического эффекта.

В другой серии опытов 240 мышам и 100 цыплятам препараты были введены в суспензии сезамового масла интраперитонеально. На интраперитонеальное введение препаратов животные реагировали острее. 50% гибели от 2-метил-1,4-нафтохинона наблюдалось при введении дозы, равной 0,075 г на килограмм веса тела; 95—100% гибели вызвала доза, равная 0,15—0,20 г. В тех же условиях фтиокол в дозе 0,15 г дал процент смертности, равный 30. Увеличение дозы этого препарата до 0,20—0,25 г привело к гибели всех животных. Витамин K_1 даже в дозе, равной 25 г, не давал токсического эффекта.

При интраперитонеальном введении препаратов цыплятам процентная гибель наблюдалась от 2-метил-1,4-нафтохинона в дозировке, равной 0,25 г. От дозы 0,1 г погибло 70% цыплят. Приблизительно тот же эффект был получен от введения фтиокола. Доза витамина K_1 в 0,25 г на килограмм веса тела не давала токсического эффекта.

Влияние хронического ежедневного перорального введения витамина K_1 , фтиокола и 2-метил-1,4-нафтохинона было изучено на 90 молодых крысах. Опыт продолжался 30 дней. Испытуемые вещества были суспензированы в 10% камеди акации. Фтиокол вводится в дозах 0,1 и 0,35 г на килограмм веса тела. 2-Метил-1,4-нафтохинон вводился в дозах 0,25, 0,35 и 0,5 г. Витамин K_1 — в дозах 0,35 г и 2,0 г. Никакого заметного влияния на рост не было отмечено во всех трех сериях этого эксперимента. Дозы 0,1 г фтиокола, 0,35 г 2-метил-1,4-нафтохинона и 2 г витамина К не оказывали вредного влияния, и животные оставались здоровыми. В то же время дозы фтиокола, равные 0,35 г и 2-метил-1,4-нафтохинона, равные 0,5 г на килограмм веса тела, были летальными. Животные, получившие указанную дозу фтиокола, погибли в первые дни эксперимента. Более низкие дозировки этих веществ, хотя и не приводили животных к гибели, но вызывали заметное падение у них содержания эритроцитов и гемоглобина. Витамин K_1 такого влияния не оказывал.

Кудряшов, Улитина и Пугачева (157) установили, что 2-метил-1,4-нафтохинон при интрамускулярном введении в масляном или спиртовом растворе крысам, с весом тела в 150—200 г, вызывает резкий токсический эффект в дозах от 15 мг и выше.

Кудряшов и Улитина (163) нашли, что водорастворимый препарат 2-метил-1,4-нафтохинон сульфонат калия в дозах свыше 10 мг на 200 г веса тела при парентеральном введении вызывает поражение почек и гибель большинства подопытных животных. В то же время бисульфитное водорастворимое соединение 2-метил-1,4-нафтохинона, при тех же условиях, в дозах до 40 мг на 200 г веса тела, не дает никакого отрицательного эффекта. В виду высокой биологической активности и низкой токсичности последний препарат был рекомендован для массового производства и использования в медицине.

Фактор Т

В ряде сообщений (226—229) за период времени с 1936 по 1939 годы были даны доказательства в пользу существования жирорастворимого вещества, обладающего специфическим действием на тромбоциты. Это вещество названо фактором Т. Его недостаток в пище приводит к уменьшению числа кровяных пластинок в крови (у детей и у крыс). Однако то же явление наблюдается и при гиповитаминозе А (230—235). В пользу самостоятельного существования фактора Т свидетельствует неодинаковое распределение в естественных источниках витамина Т и витамина А. Так, рыбий жир, богатый витамином А, не содержит витамина Т. Желток яйца богат тем и другим веществом. Сезамовое

масло содержит фактор Т, в то время как оливковое масло лишено его (229). До настоящего времени еще ничего не известно о химической природе фактора Т.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dam H., Biochem. Z., 215, 475, 1929.
2. Dam H., Biochem. Z., 220, 158, 1930.
3. Dam H., Nature, 133, 909, 1934.
4. Dam H. and Schönheyder F., Biochem. J., 28, 1355, 1934.
5. Dam H., Nature, 135, 652, 1935.
6. Dam H., Biochem. J., 29, 1273, 1935.
7. McFarlane W. D., Graham W. R. and Hall G. E., J. Nutrition, 4, 331, 1931.
8. McFarlane W. F., Graham W. R. and Richardson F., Biochem. J., 25, 358, 1931.
9. Holst W. F. and Halbrook E. R., Science 77, 354, 1933.
10. Thayer S. A., McKee R. W., MacCorquodale D. W. and Doisy E. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 37, 417, 1937.
11. Schönheyder F., Nature, 135, 653, 1935.
12. Schönheyder F., Biochem. J., 30, 890, 1936.
13. Schönheyder F., Am. J. Physiol., 123, 349, 1938.
14. Fischer, Pflüger's Arch., 225, 737, 1930.
15. Dam H., Schönheyder F., and Lewis, L., Biochem. J., 31, 22, 1937.
16. Hart E. B., Halpin J. G. and Steenbock H., J. Biol. Chem. 43, 421, 1920.
17. Dam H., Schönheyder F. and Tage-Hansen E., Biochem. J., 30, 1075, 1936.
18. Quick A. J., Stanley-Brown M. and Bankroft F. W., Am. J. Med., Sci., 190, 501, 1935.
19. Quick A. J., Am. J. Physiol., 118, 260, 1937.
20. Quick A. J., J. Am. Med. Ass., 110, 1658, 1938.
21. Quick A. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 42, 788, 1939.
22. Greaves J. D. and Schmidt C. L. A., Am. J. Physiol., 111, 502, 1935.
23. Greaves J. D. and Schmidt C. L. A., Am. J. Physiol., 116, 456, 1936.
24. Greaves J. D. and Schmidt C. L. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 37, 43, 1937.
25. Hawkins W. B. and Whipple G. H., J. Exp. Med., 62, 599, 1935.
26. Hawkins W. B. and Brinkhous K. M., J. Exp. Med., 63, 795, 1936.
27. Smith H. P., Warner E. D., Brinkhous K. M., J. Exp. Med., 67, 911, 1938.
28. Greaves J. D., Am. J. Physiol., 125, 429, 1939.
29. Greaves J. D., Am. J. Physiol., 125, 423, 1939.
30. Ivy A. C., Shapiro P. F. and Melnick P., Surg., Gynec. and Obst., 60, 781, 1935.
31. Ivy A. C., Shapiro P. F. and Melnick P., Surg., Gynec. and Obst., 60, 785, 1935.
32. Judd E. S., Snell A. M. and Hoerner M. T., J. Am. Med. Ass., 105, 1653, 1935.
33. Carr J. L. and Foote F. S., Arch. Surg., 29, 277, 1934.
34. Moss W., Arch. Surg., 26, 1, 1933.
35. Warner E. D., Brinkhous K. M. and Smith H. P., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 37, 628, 1938.
36. Butt H. R., Osterberg A. E. and Snell A. M., Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin., 13, 74, 1938.

37. McKeall W. R., Shapiro P. E. and Melnick P., Surg., Gynec. and Obst., 60, 785, 1935.
38. Butt H. R., Osterberg A. E. and Snell A. M., Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin., 13, 74, 1938.
39. Dam H. and Glavind J., Nature, 142, 1077, 1938.
40. Dam H. and Glavind J., Lancet, II, 720, 1938.
41. Brinkhous K. M., Smith H. P. and Warner E. D., Am. J. Med. Sci., 196, 50, 1938.
42. Burch E. P. and Meade J. R., Minnesota Med., 22, 32, 1939.
43. Butt H. R., Surg. Clin. N. Amer. Mayo-Clin., 19, 891, 1939.
44. Butt H. R., Osterberg A. E. and Snell A. M., J. Am. Med. Ass., 113, 383, 1939.
45. Frank H. A., Hurwitz A. and Seligman A. M., New England J. Med., 221, 975, 1939.
46. Illingworth C. F. W., Edinburgh med. J., 46, 32, 1939.
47. Illingworth C. F. W., Lancet, II, 1031, 1939.
48. Illingworth C. F. W., Edinburgh med. J., 46, 762, 1939.
49. Kark R. and Lozner E. L., Lancet, II, 1162, 1939.
50. Koller F., Schweiz. med. Wschr., 11, 1159, 1939.
51. Grile G. Jr., Cleveland Clin. Quart., 6, 116, 1939.
52. Butt H. R., Osterberg A. E. and Snell A. M., Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin., 14, 497, 1939.
53. Macfie M., Bacharach A. L. and Chance M. R. A., Brit. Med. J., p. 1220, 1939.
54. Olson K. B. and Menzel H., Surgery, 6, 206, 1939.
55. Olson P. F., J. Iowa State med. Soc., 29, 103, 1939.
56. Rhoads J. E., Surgery, 5, 794, 1939.
57. Rhoads J. E. and Fliegelman M. T., J. Am. Med. Ass. 114, 400, 1940.
58. Schmidt C. L. A., Pacific Coast Med., 5, 7, 1938.
59. Smith H. P., Ziffren S. E., Owen C. A. and Hoffman G. R., J. Am. Med. Ass., 113, 380, 1939.
60. Smith H. P., Ziffren S. E., Owen C. A., Hoffman G. R. and Flynn J. E., J. Iowa State med. Soc., 29, 377, 1939.
61. Snell A. M., J. Am. Med. Ass., 112, 1457, 1939.
62. Snell A. M., Butt H. R. and Osterberg A. E., Am. J. Digest. Dis. a. Nutrit., 5, 590, 1938.
63. Stewart J. D., Ann. Surg., 109, 588, 1939.
64. Stewart J. D. and Rourke G. M., New England J. Med., 221, 403, 1939.
65. Stewart J. D. and Rourke G. M., J. Am. Med. Ass., 113, 2223, 1939.
66. Tage-Hansen E., J. Am. Med. Ass., 113, 1875, 1939.
67. Townsend S. R. and Mills E. S., Canad. Med. Ass. J., 41, 11, 1939.
68. Warner E. D., Brinkhous K. M. and Smith H. P., Am. J. Med. Sci., 196, 50, 1938.
69. Ziffren S. E., Owen C. A., Hoffman G. R. and Smith H. P., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 40, 595, 1939.
70. Zuckerman C., Kogut B., Jacobi M. and Cohen J. Y., Am. J. Digest. Dis. a. Nutrit., 6, 332, 1939.
71. Smith H. P., Warner E. D. and Brinkhous K. M., J. Exp. Med., 66, 801, 1937.
72. Brinkhous K. M. and Warner E. D., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 44, 609, 1940.
73. Warner E. D., J. Exp. Med., 68, 831, 1938.
74. Bollman J. L., Butt H. K. and Snell A. M., J. Am. Med. Ass., 115, 1087, 1940.
75. Aggeler P. M., Lucia S. P. and Goldman L., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 43, 689, 1940.
76. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

77. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

78. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

79. Dam H. and Glavind J., Nature, 142, 1077, 1938.

80. Dam H. and Glavind J., Lancet, II, 720, 1938.

81. Butt H. R., Osterberg A. E. and Snell A. M., J. Am. Med. Ass., 113, 383, 1939.

82. Karrer P., Acta, 22, 146, 1939.

83. Karrer P., Acta, 22, 1513, 1939.

84. Binkley S. B., J. Biol. Chem., 133, 721, 1940.

85. McKee R. W. and Doisy E. A., J. Biol. Chem., 133, 721, 1940.

86. McKee R. W. and Doisy E. A., J. Biol. Chem., 133, 721, 1940.

87. McKee R. W. and Doisy E. A., J. Biol. Chem., 133, 721, 1940.

88. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

89. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

90. Anderson R., J. Am. Med. Ass., 113, 2223, 1939.

91. Anderson R., J. Am. Med. Ass., 113, 2223, 1939.

92. Anderson R., J. Am. Med. Ass., 113, 2223, 1939.

93. Ansbacher S., J. Am. Med. Ass., 113, 2223, 1939.

94. Ansbacher S., J. Am. Med. Ass., 113, 2223, 1939.

95. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 61, 2559, 1939.

96. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 61, 2559, 1939.

97. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 61, 2559, 1939.

98. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 61, 2559, 1939.

99. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 61, 2559, 1939.

100. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 61, 2559, 1939.

101. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 61, 2559, 1939.

102. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 61, 2559, 1939.

103. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 61, 2559, 1939.

104. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

105. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

106. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

107. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

108. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

109. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

110. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

111. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

112. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

113. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

114. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

115. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

116. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

117. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

118. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

119. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

120. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., Nature 136, 31, 1935.

ck P., Surg., Gynec.
M., Proc. Staff. Meet.
1938.
er E. D., Am. J. Med.
1., 22, 32, 1939.
891, 1939.
M., J. Am. Med. Ass.
n A. M., New England
46, 32, 1939.
1939.
46, 762, 1939.
1939.
9.
A. M., Proc. Staff. Meet.
e M. R. A., Brit. Med.
1939.
1939.
Am. Med. Ass. 114, 400,
1938.
and Hoffman G. R.
Hoffman G. R. and
39.
g A. E., Am. J. Digest.
ngland J. Med., 221, 403.
n. Med. Ass., 113, 222.
75, 1939.
Med. Ass. J., 41, 11, 1939.
nith H. P., Am. J. Med.
i. R. and Smith H. P.
and Cohen J. Y., Am.
ous K. M., J. Exp. Med.
Proc. Soc. Exp. Biol. and
A. M., J. Am. Med. Ass.
man L., Proc. Soc. Exp.
R., Nature 136, 31, 1939.

77. Almquist H. J. and Stokstad E. L. R., J. Biol. Chem. 111, 105, 1936.
78. Almquist H. J., Mecchi E. and Klose A. A., Biochem. J., 32, 1897, 1938.
79. Dam H. and Glavind J., Biochem. J., 32, 485, 1938.
80. Dam H., Geiger A., Glavind J., Karrer P., Karrer W., Rothschild E. und Salomon H., Helv. Chim. Acta. 22, 310, 1939.
81. Butt H. R. and Osterberg A. E., J. Nutrition, Suppl. 15, 11, 1938.
82. Karrer P. und Geiger A., Helv. Chim. Acta, 22, 945, 1939.
83. Karrer P., Geiger A., Ruegger A. und Salomon H., Helv. Chim. Acta, 22, 1464, 1939.
84. Karrer P., Geiger A., Ruegger A. und Salomon H., Helv. Chim. Acta. 22, 1513, 1939.
85. Binkley S. B., MacCorquodale D. W., Thayer S. A. and Doisy E. A., J. Biol. Chem. 130, 219, 1939.
86. McKee R. W., Binkley S. B., MacCorquodale D. W., Thayer S. A. and Doisy E. A., J. Am. Chem. Soc., 61, 1295, 1939.
87. McKee R. W., Binkley S. B., Thayer S. A., MacCorquodale D. W. and Doisy E. A., J. Biol. Chem. 131, 327, 1939.
88. Almquist H. J., and Klose A. A., J. Am. Chem. Soc., 61, 1611, 1939.
89. Almquist H. J. and Klose A. A., J. Am. Chem. Soc., 61, 1923, 1939.
90. Anderson R. J. and Newmann M. S., J. Biol. Chem., 101, 773, 1933.
91. Anderson R. J. and Newmann M. S., J. Biol. Chem., 103, 197, 1933.
92. Anderson R. J. and Newmann M. S., J. Biol. Chem., 103, 405, 1933.
93. Ansbacher S. and Fernholz E., J. Am. Chem. Soc., 61, 1924, 1939.
94. Ansbacher S. and Fernholz E., J. Biol. Chem., 131, 399, 1939.
95. Fieser L. F., Bowen D. M., Campbell W. P., Fieser M., Fry E. M., Jones R. N., Rigel B., Schweitzer C. E. and Smith P. G., J. Am. Chem. Soc., 61, 1925, 1939.
96. Fieser L. F., Bowen D. M., Campbell W. P., Fry E. M. and Gates M. D., J. Am. Chem. Soc., 61, 1926, 1939.
97. Fieser L. F., Campbell W. P. and Fry E. M., J. Am. Chem. Soc., 61, 2206, 1939.
98. MacCorquodale D. F., Binkley S. B., Thayer S. A. and Doisy E. A., J. Am. Chem. Soc., 61, 1928, 1939.
99. Binkley S. B., Cheney L. C., Holcomb W. F., McKee R. W., Thayer S. A., MacCorquodale D. W. and Doisy E. A., J. Am. Chem. Soc., 61, 2558, 1939.
100. Binkley S. B., McKee R. W., Thayer S. A. and Doisy E. A., J. Biol. Chem. 133, 721, 1940.
101. Fieser L. F., Campbell W. P., Fry E. M. and Gates M. D., J. Am. Chem. Soc., 61, 2559, 1939.
102. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 61, 2559, 1939.
103. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 61, 2561, 1939.
104. Almquist H. J. and Klose A. A., J. Am. Chem. Soc., 61, 2557, 1939.
105. Binkley S. B., McKee R. W., Thayer S. A. and Doisy E. A., J. Biol. Chem., 133, 721, 1940.
106. Almquist H. J. and Klose A. A., J. Biol. Chem., 130, 787, 1939.
107. Almquist H. J. and Klose A. A., J. Biol. Chem., 130, 791, 1939.
108. Ansbacher S., Fernholz E. and Dolliver M. A., J. Am. Chem. Soc., 62, 155, 1940.
109. Ansbacher S., Fernholz E. and MacPhillyamy H. B., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 42, 655, 1939.
110. Emmett A. D., Brown R. A. and Kamm O., J. Biol. Chem. 132, 467, 1940.

111. Emmett A. D., Kamm O., and Sharp E. A., J. Biol. Chem., 133, 285, 1940.
112. Fernholz E. and Ansbacher S., Science 90, 215, 1939.
113. Fernholz E., Ansbacher S. and MacPhillamy H. B., J. Am. Chem. Soc., 62, 430, 1940.
114. Fieser L. F., J. Amer. Chem. Soc., 61, 3467, 1939.
115. Fieser L. F., Science 91, 31, 1940.
116. Fieser L. F., Campbell W. P., Fry E. M. and Gates M. D., J. Am. Chem. Soc., 61, 3216, 1939.
117. Fieser L. F., Tishler M. and Sampson W. L., J. Amer. Chem. Soc., 62, 996, 1940.
118. MacCorquodale D. W., Cheney L. C., Binkley S. B., Holcomb W. F., McKee R. W., Thayer S. A. and Doisy E. A., J. Biol. Chem. 131, 357, 1939.
119. MacCorquodale D. W., McKee R. W., Binkley S. B., Cheney L. C., Holcomb W. F., Thayer S. A. and Doisy E. A., J. Biol. Chem., 130, 433, 1939.
120. Thayer S. A., Binkley S. B., MacCorquodale D. W., Doisy E. A., Emmett A. D., Brown R. A. and Bird O. D., J. Am. Chem. Soc., 61, 2563, 1939.
121. Thayer S. A., Cheney L. C., Binkley S. B., MacCorquodale D. W. and Doisy E. A., J. Amer. Chem. Soc., 61, 1932, 1939.
122. Tishler M. and Sampson W. L., J. Am. Chem. Soc., 61, 2563, 1939.
123. Flynn J. E. and Warner E. D., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 43, 190, 1940.
124. Almquist H. J., Pentler C. F. and Mecchi E., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 38, 336, 1938.
125. MacCorquodale D. W., Binkley S. B., McKee R. W., Thayer S. A. and Doisy E. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 40, 482, 1939.
126. Kuhn R., Wallenfels K., Weygand F., Moll T. und Hepling L., Naturwissensch. 27, 518, 1939.
127. Dann F. P., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 42, 663, 1939.
128. Sjögren B., Hoppe-Seylers Z., 262, 1, 1939.
129. Dam H., Glavind J. und Karrer P., Helv. Chim. Acta. 23, 224, 1940.
130. Dam H., Glavind J. und Nielsen N., Z. Physiol. Chem., 265, 80, 1940.
131. Riegel B., Ergebn. Physiol., Biol. Chem. und Exp. Pharmak., 34, 133, 1940.
132. Almquist H. J. and Klose A. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 45, 55, 1940.
133. Moore M. B., J. Am. Chem. Soc., 63, 2049, 1941.
134. Fieser L. F. and Fry E. M., J. Am. Chem. Soc., 62, 228, 1940.
135. Foster R. H. K., Lee J. and Solmssen U. V., J. Amer. Chem. Soc., 62, 453, 1940.
136. Warner E. and Flynn J. E., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 44, 607, 1940.
137. Butt H. R., Snell A. M., Osterberg A. E. and Bollman J. L., Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin., 15, 69, 1940.
138. Doisy E. A., Vitamin K: assay, isolation, constitution and synthetic compounds. Eight national organic chemistry simposium of the American Chemical Society, St. Louis, 28-30, Dez. 1939.
139. Karrer P. und Epprecht A., Helv. Chim. Acta, 23, 272, 1940.
140. Ewing D. T., Tomkins F. S. and Kamm O., J. Biol. Chem., 147, 233, 1943.
141. Fieser L. E., Tishler M. and Sampson W. L., J. Biol. Chem., 137, 659, 1941.
142. Baker B. R., Davis T. H., McErloy L. and Carlson G. H., J. Am. Chem. Soc. 66, 1096, 1942.

143. Baker
144. Bend
145. Ablon
146. Chem. Soc
147. Шем
148. Доклады Академии
149. Кудря
150. Binkley
151. Thayer S. A., M
152. Ewing D
153. Almquist
154. Almquist
155. Dam H., A
156. Andrus V
157. Wilson S.
158. Murphy R
159. Кудряш
160. биол. и мед., т. 11
161. Палладин
162. Bochvar D.
163. Nov N. G. and Sh
164. Smith L. J. a
165. Arnold R. T.
166. Rosenberg
167. Interscience Publish
168. Кудряшов Е
169. Molitor H. an
170. Elliott M. C.,
171. Med., 43, 240, 1940.
172. Woolley D. W
173. Twort F. W. and
174. Bailliere, Tyndall a
175. Ansbacher S.,
176. Thayer S. A., M
177. Doisy E.
178. Dam H. and Gla
179. Almquist H. J
180. Quick A. J., Proc
181. Кудряшов В.
182. Binkley S. B.
183. Quick A. J. and G
184. Plump P. und Dam
185. Waddell W. W.
186. Waddell W. W.
187. Exp. Biol. and Med
188. Exp. Biol. and Med
189. Exp. Biol. and Med
190. Exp. Biol. and Med
191. Exp. Biol. and Med
192. Exp. Biol. and Med
193. Exp. Biol. and Med
194. Exp. Biol. and Med
195. Exp. Biol. and Med
196. Exp. Biol. and Med
197. Exp. Biol. and Med
198. Exp. Biol. and Med
199. Exp. Biol. and Med
200. Exp. Biol. and Med

143. Baker B., R. and Carlson G. H., J. Am. Chem. Soc., 64, 2657, 1942.
144. Bendich A. and Chargaff E., J. Am. Chem. Soc., 65, 1568, 1943.
145. Ablondi F., Price R. W., Baker B. R. and Carlson G. H., J. Am. Chem. Soc., 65, 1776, 1943.
146. Shemiakin M. M., Schukina L. A. and Shvezov J. B., J. Am. Chem. Soc. 65, 2164, 1943.
147. Пакендорф К. Д., Кудряшов Б. А. и Лазарева Е. Н., Доклады Академии наук СССР, 31, 484, 1941.
148. Кудряшов Б. А., Неопубликованные данные.
149. Binkley S. B., MacCorquodale D. M., Cheney L. C., Thayer S. A., McKee R. W. and Doisy E. A., J. Amer. Chem. Soc., 61, 1612, 1939.
150. Ewing D. T., Vandebelt J. M., and Kamm O., J. Biol. Chem. 131, 345, 1939.
151. Almquist H. J., J. Biol. Chem., 117, 517, 1937.
152. Almquist H. J., J. Biol. Chem., 120, 635, 1937.
153. Dam H., Angew. Chem., 50, 807, 1937.
154. Andrus W. D., Lord J. W., Jr. and Moore R. A., Surgery, 6, 899, 1939.
155. Wilson S. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 41, 539, 1939.
156. Murphy R., Science 89, 203, 1939.
157. Кудряшов В. А., Улитина П. Д. и Пугачева А. А., Бюлл. эксп. биол. и мед., т. II, вып. 2, 1941; т. II, вып. 6, 1941.
158. Палладин А. В., Достижения сов. мед. в годы Отеч. войны, (Москва) 2, 72, 1944.
159. Bochvar D. A., Schukina L. A., Chernyshew A. S., Semenov N. G. and Shemiakin M. M., J. Am. Chem. Soc., 65, 2162, 1943.
160. Smith L. J. and Webster J. M., J. Am. Chem. Soc., 59, 662, 1937.
161. Arnold R. T. and Larson R., J. Org. Chem., 5, 250, 1940.
162. Rosenberg H. R., Chemistry and Physiology of the Vitamins. New York, Interscience Publishers. 1945
163. Кудряшов В. А. и Улитина П. Д. (В публикации.)
164. Molitor H. and Robinson H. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 43, 125, 1940.
165. Elliott M. C., Isaacs B. and Ivy A. C., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 43, 240, 1940.
166. Woolley D. W. and McCarter J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 45, 357, 1940.
167. Twort F. W. and Ingram G. L. Y., A monograph of John's diseases. London, Baillière, Tyndall and Co, 1913.
168. Ansbacher S., J. Nutrition 17, 303, 1939.
169. Thayer S. A., McKee R. W., Binkley S. B., MacCorquodale D. W. and Doisy E. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 40, 478, 1939; 41, 194, 1939.
170. Dam H. and Glavind J., Biochem. J., 32, 1018, 1938.
171. Almquist H. J. and Klose A. A., Biochem. J., 33, 1055, 1939.
172. Quick A. J., Proc. Amer. Soc. Biol., 1940.
173. Кудряшов В. А., Успехи современной биологии, 14, 466, 1941.
174. Brinkhous K. M., Smith H. P. and Warner E. D., Am. J. Med. Sci., 193, 475, 1937.
175. Quick A. J. and Grossman A. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 40, 647, 1939.
176. Plum P. und Dam H., Klin. Wschr., 19, 815; 833, 1940.
177. Waddell W. W., Guerry D., Bray W. E. and Kelley O. R., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 40, 432, 1939.
178. Waddell W. W., Guerry D., J. Am. Med. Ass., 112, 2259, 1939.
179. Owen C. A., Hoffman G. R., Ziffren S. A. and Smith H. P., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 41, 181, 1939.
180. Koller F. und Fiechter N., Schweiz. med. Wschr., 136, 1940.
181. Nygaard K. K. Acta Obstetr. Scand. (Stockh.), 19, 361, 1939.

182. Campbell H. A., Smith W. K., Roberts W. L. and Link K. P., J. Biol. Chem., 138, 1, 1941.
183. Overman R. S., Stahmann M. A., Sullivan W. R., Huebner C. F., Campbell H. A. and Link K. P., J. Biol. Chem., 142, 941, 1942.
184. Black S., Overman R. S., Elvehjem C. A. and Link K. P., J. Biol. Chem., 145, 137, 1942.
185. Kornberg A., Daft F. S. and Sebrell W. H., J. Biol. Chem., 155, 193, 1944.
186. Kornberg A., Daft F. S. and Sebrell W. H., U. S. Pub. Health Repts., 59, 882, 1944.
187. Cheney G., J. Am. Med. Ass., 115, 1082, 1940.
188. Hellman L. M. and Shettles L. B., Bull. John Hopkins Hosp., 65, 138, 1939.
189. Shettles L. B., Delfs E. and Hellman L. M., Bull. John Hopkins Hosp., 65, 419, 1939.
190. Russel H. K. and Page R. C., Am. J. Med. Sci., 202, 355, 1941.
191. Valentine E. H., Reinold J. G. and Scheider E., Am. J. Med. Sci., 202, 359, 1941.
192. Butth H. R. and Snell A. M., Vitamin K. Philadelph. and Lond., 1941.
193. Plum P. und Larsen H., Klin. Wschr., 19, 1192, 1940.
194. Dam H., Glavind J., Lewis L. und Tage-Hansen E., Skand. Arch. Physiol., 79, 121, 1938.
195. Schmidt C. L. A., Pacific Coast Med., 5, 7, 1938.
196. Кудряшов Б. А. Совetsk. здравоохран. Туркмении, 1, 31, 1942.
197. Field J. B. and Link K. P., J. Biol. Chem., 156, 739, 1944.
198. Benheim F. and Benheim M. L. C., J. Biol. Chem., 134, 457, 1940.
199. Baumberger J. P., Proc. Am. Physiol. Soc., 1941, 18.
200. Tishler M. and Evans H. M., J. Biol. Chem., 139, 241, 1941.
201. Richert D. A., J. Biol. Chem., 154, 1, 1944.
202. Nonnenbruch W. und Szyzka W., Deutsch. Arch. Klin. Med., 134, 174, 1920.
203. Meissner R., Biochem. Z., 20, 197, 1921.
204. Addicks K., Deut. Arch. Klin. Med., 140, 117, 1922.
205. Morawitz P., Handbuch der Inneren Medizin, 4, Berlin 1926.
206. Pickering J. W., The blood plasma in health and disease, New York, 1928.
207. Tobitani T., Okayama-Igakkai-Zasshi (Mitt. med. Ges. Okayama), 53, 193, 1941; Chem. Abstr., 37, 2071, 1943.
208. Link K. P., Harvey Lectures, 39, 162, 1943-44.
209. Field J. B., Larsen E. G., Spero L. and Link K. P., J. Biol. Chem., 156, 725, 1944.
210. Campbell H. A. and Link K. P., J. Biol. Chem., 138, 21, 1941.
211. Stahmann M. A., Huebner C. F. and Link K. P., J. Biol. Chem., 138, 513, 1941.
212. Overman R. S., Stahmann M. A., Sullivan W. R., Huebner C. F., Campbell H. A. and Link K. P., J. Biol. Chem., 142, 941, 1942.
213. Jansen R. F. und Jensen K. A., Z. Physiol. Chem. 277, 66, 1942.
214. Lehman J., Lancet, 1, 458, 1943.
215. Overman R. S., Stahmann M. A., Huebner C. F., Sullivan W. R., Spero L., Doherty D. G., Ikawa M., Graf L., Roseman S. and Link K. P., J. Biol. Chem. 153, 5, 1944.
216. Link K. P., Overman R. S., Sullivan W. R., Huebner C. F. and Scheel L. D., J. Biol. Chem. 147, 463, 1943.
217. Meyer O. O. and Howard B., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 53, 234, 1943.
218. Shapiro S., Redish M. H. and Campbell H. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 53, 251, 1943.
219. Rapoport S., Wing M. and Guest M. G., Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 53, 40, 1943.
220. Salicylates and hemorrhage, Lancet, 2, 419, 1943; Brit. Med. J., 2, 615, 1943.

221. Lester D.
 222. Kabat H.
 223. Exp. Therap., 80,
 224. Meunier
 225. Chim. biol., 25,
 226. Mills C. A.
 227. Dam H., Ann
 228. Schiff E.
 229. Schiff E. und
 230. Olson K. B.
 231. Cramer W., I
 232. Cramer W., D
 233. Falconer E.
 234. Glanzmann
 235. Anagnostu J.

- and Link
R., Hueb-
2, 941, 1942.
ink K. P.,
Biol. Chem.,
Pub. Health
opkins Hosp.,
ull. John Hop-
02, 355, 1941.
er E., Am. J.
nd Lond., 1941.
1940.
sen E., Skand.
221. Lester D., J. Biol. Chem., 154, 305, 1944.
222. Kabat H., Stohlman E. F. and Smith M. L., J. Pharmacol.
and Exp. Therap., 80, 160, 1944.
223. Meunier P., Mentrer C., Hoï B. et Cagmiant P., Bull.
Soc. Chim. biol., 25, 384, 1943.
224. Mills C. A., Cottingham E. and Mills M., Am. J. Physiol.
Chem. 141, 359, 1944.
225. Dam H., Ann. Rew. Biochem., 9, 373, 1940.
226. Schiff E. und Hirschberger C., Jahrb. Kinderheilk., 146, 181,
191, 293, 1936.
227. Schiff E. und Hirschberger C., Jahrb. Kinderheilk., 147, 81, 1936;
228. Schiff E. and Hirschberger C., Am. J. Diseases. Child., 53, 32, 1937.
229. Olson K. B. Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 41, 643, 1939.
230. Cramer W., Drew A. H. and Mottram J. C., Proc. Roy. Soc. B.,
93, 449, 1922.
231. Cramer W., Drew A. H. and Mottram J. C., Brit. J. Exp. Path.,
4, 37, 1923.
232. Cramer W. and Drew A. H., Brit J. Exp. Pathol., 4, 271, 1923.
233. Falconer E. H. and Peachey G., Am. J. Physiol., 76, 145, 1926;
234. Glanzmann A. E., Jahrb. Kinderheilk., 133, 129, 1931.
235. Anagnostu J., Klin. Wochschr., 18, 1277, 1939.
-

1, 31, 1942.
9, 1944.
134, 457, 1940.
18.
241, 1941.

Arch. Klin. Med.,

2.
erlin 1926.
isease, New York,
Ges. Okayama.

k K. P., J. Biol.
m., 138, 21, 1941.
P., J. Biol. Chem.,

n W. R., Hueb-
m., 142, 941, 1942.
em. 277, 66, 1942

er C. F., Sulliv
af L., Roseman
R., Huebner

Biol. and Med. 33
H. A., Proc. Soc.

Proc. Soc. exp. Biol.
Med. J., 2, 615, 1943

ГЛАВА XX

ИНГИБИТОРЫ ВИТАМИНОВ И ВЕЩЕСТВА С АНТИВИТАМИННЫМ ДЕЙСТВИЕМ

В 1940 г. Вудс (1), изучая механизм бактериостатического действия сульфаниламида на культурах *Streptococcus haemolyticus*, установил, что в ряде естественных источников содержится вещество, которое противодействует бактериостатической активности сульфаниламида. Это вещество оказалось *p*-аминобензойной кислотой (I), которая не только *in vitro* стимулировала рост культур микроорганизмов, но и в организме животных, противодействуя активности сульфаниламида, обеспечивала быстрый рост гемолитического стрептококка (2).

Фильдс (3) впервые высказал предположение, что *p*-аминобензойная кислота является необходимым для микроорганизмов метаболитом, который инактивируется избытком сульфаниламида. *p*-Аминобензойная кислота действительно оказалась ростовым фактором бактерий (4,5), водорослей (6) и высших растений (7), веществом, необходимым для развития нормальной пигментации волос у млекопитающих животных (8) и человека (9) и для осуществления нормальной лактации (10). В связи с этим *p*-аминобензойная кислота была отнесена к категории витаминов, а сульфаниламид к ингибиторам этого витамина. Было установлено, что одна молекула *p*-аминобензойной кислоты противодействует 23000 молекул сульфаниламида (4). По своей химической природе сульфаниамиды (II, IV, V) являются аналогами пара-аминобензойной кислоты (I) и ее биологически активных производных (III).

Стимуляторы роста бактерий



p-Аминобензойная кислота



p-Аминофенил — уксусная кислота (11)

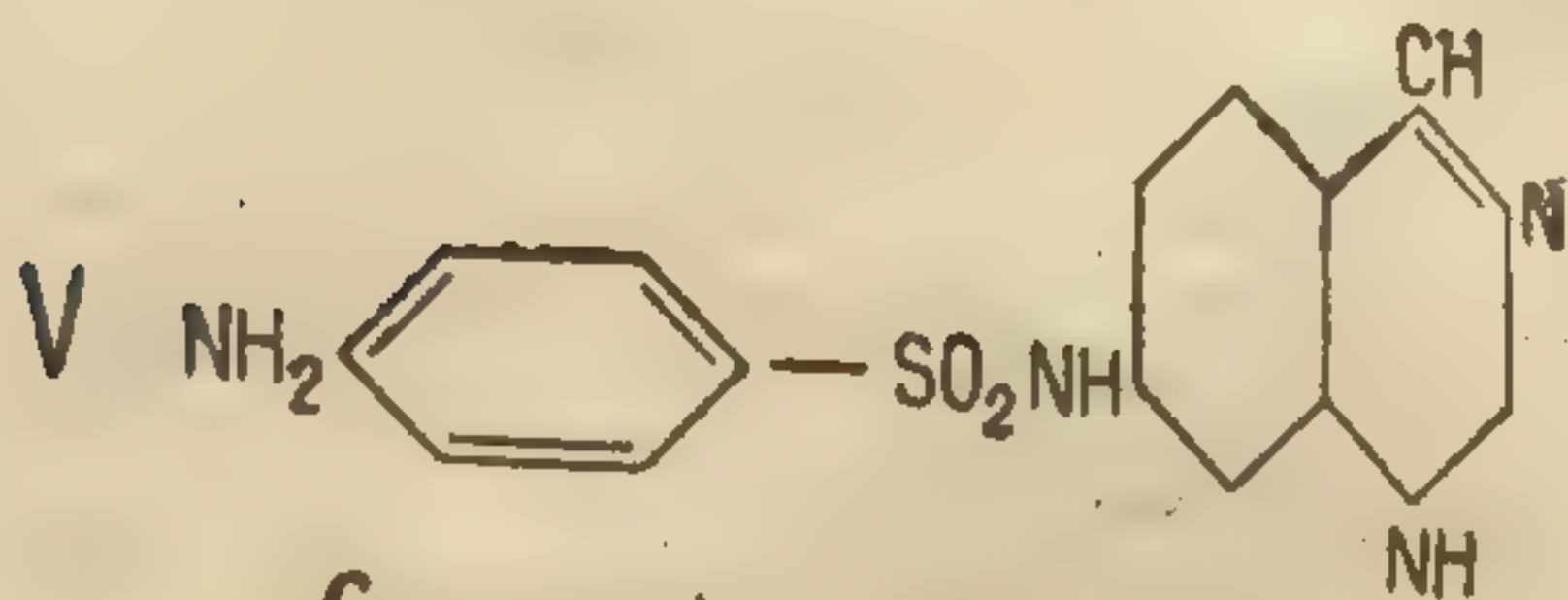
Ингибиторы



Сульфаниламид (1-3)



p-Аминофенил — сульфокислота (12)

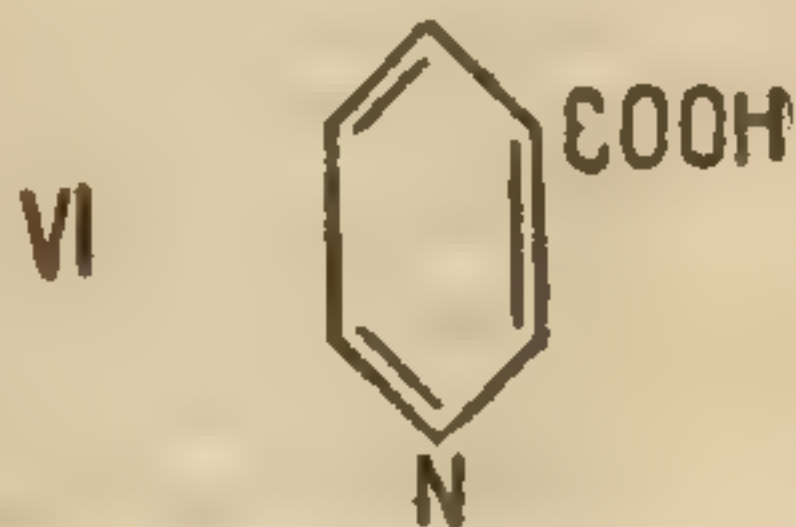


6-сульфаниламидоиндазол (13)

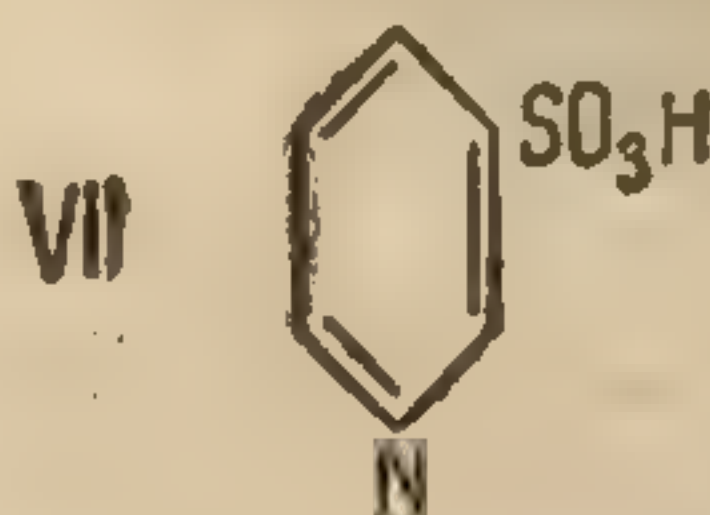
Макильвен (14) в 1940—1941 гг. показал, что аналог никотиновой кислоты (VI), пиридин-3-сульфо кислота (VII), обладает антагонистической активностью по отношению к ниацину (вит. Р-Р.). Она задерживает рост некоторых бактериальных культур и это действие нейтрализуется никотиновой кислотой.

Стимулятор роста бактерий

Ингибитор



Никотиновая кислота (14)

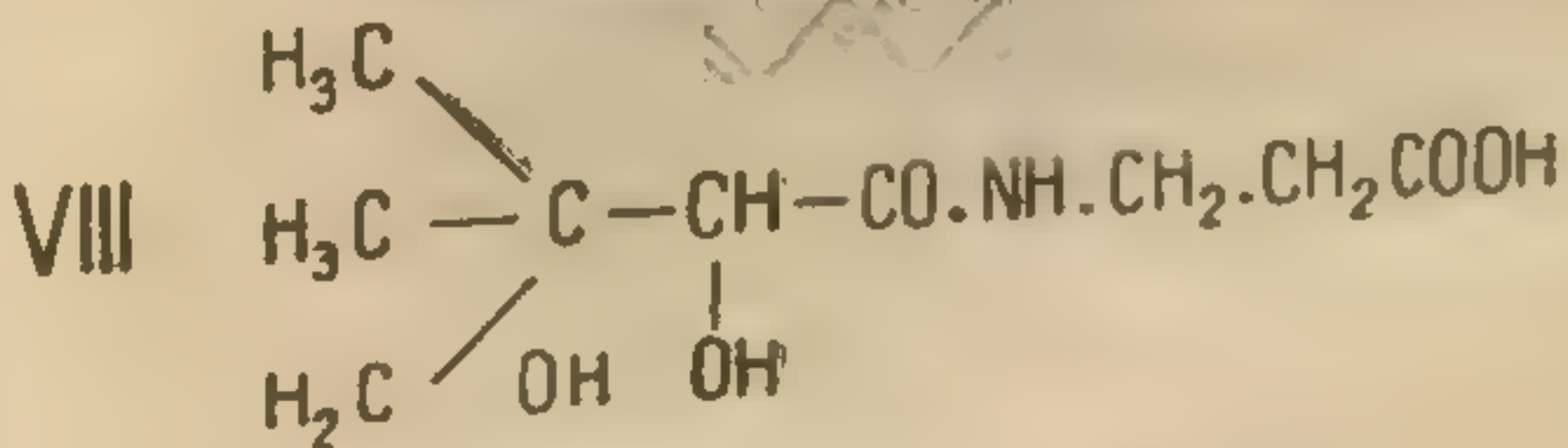


Пиридин-3-сульфо-кислота (14)

При скармливании сульфapiидина собакам наблюдается нейтрализация биологического действия никотиновой кислоты или ее амида (15).

Ряд веществ, задерживающих проявление биологической активности пантотеновой кислоты (VIII), был обнаружен среди ее аналогов (16, 17).

Стимулятор роста бактерий



Пантотеновая кислота

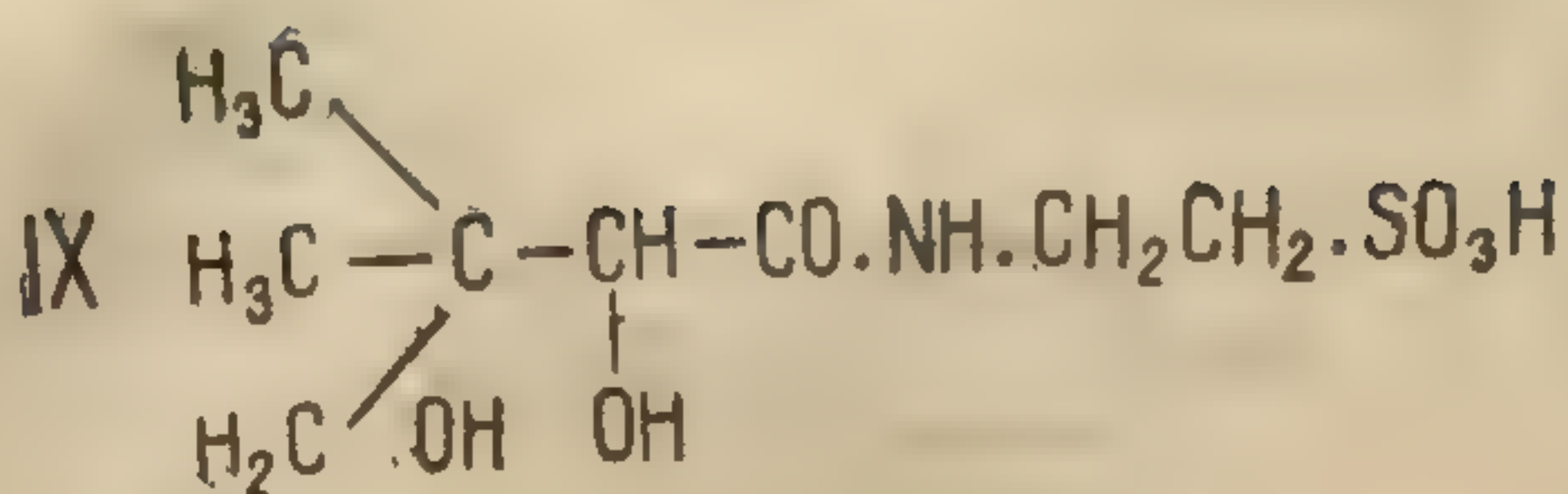
Например, пантоил-таурин (IX) подавляет рост стрептококков, когда концентрация в среде этого вещества в 500 раз превышает концентрацию пантотеновой кислоты (17).

В больших дозах пантоил-таурин убивает гемолитического стрептококка в организме животных.

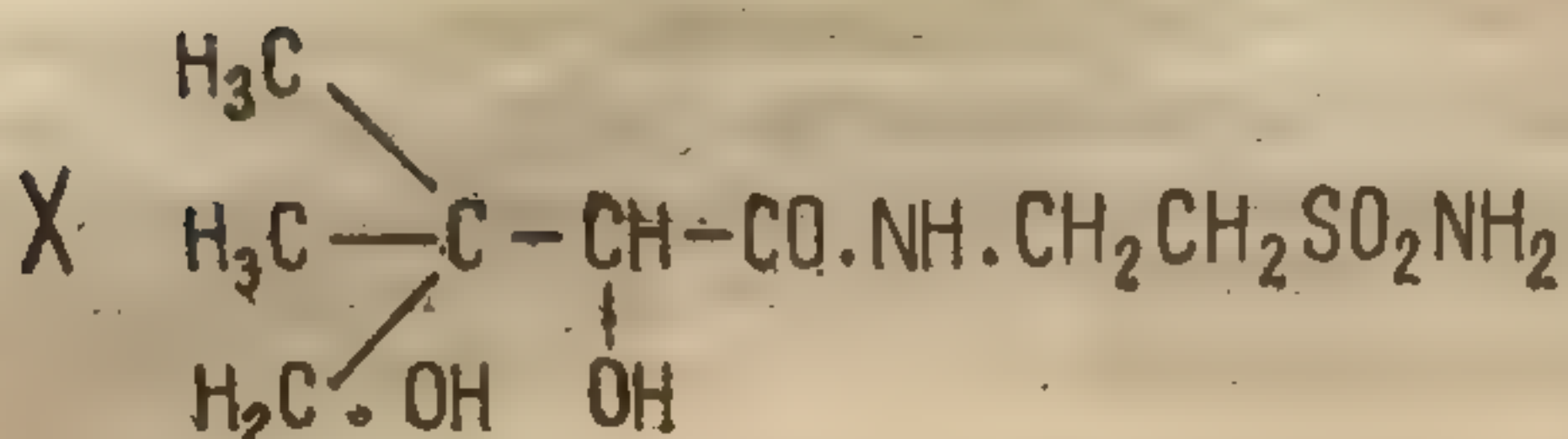
Пантоилтаурамид (X) обладает одинаковой активностью с пантоилтаурином (IX). Гомопантоилтаурин (XI) является более слабым ингибитором по сравнению с двумя предыдущими (16).

Уллей (18) показал, что синтетические препараты 2,4-амино-6,7-диметил-9-рибитил-9, 10-дигидрофеназина (XIII) и 2,4-динитро-6,7-диметил-9-рибитил-9, 10-дигидрофеназина (XIV) являются ингибиторами рибофлавина (XII), подобно 6,7-дихлор-9-ри-

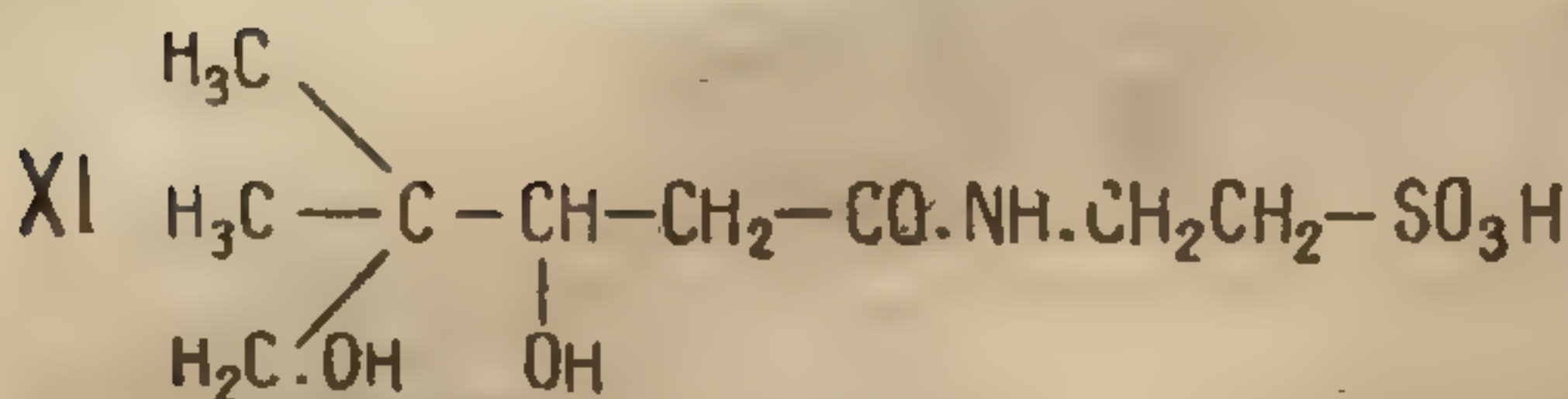
Ингибиторы



Пантоилтаурин

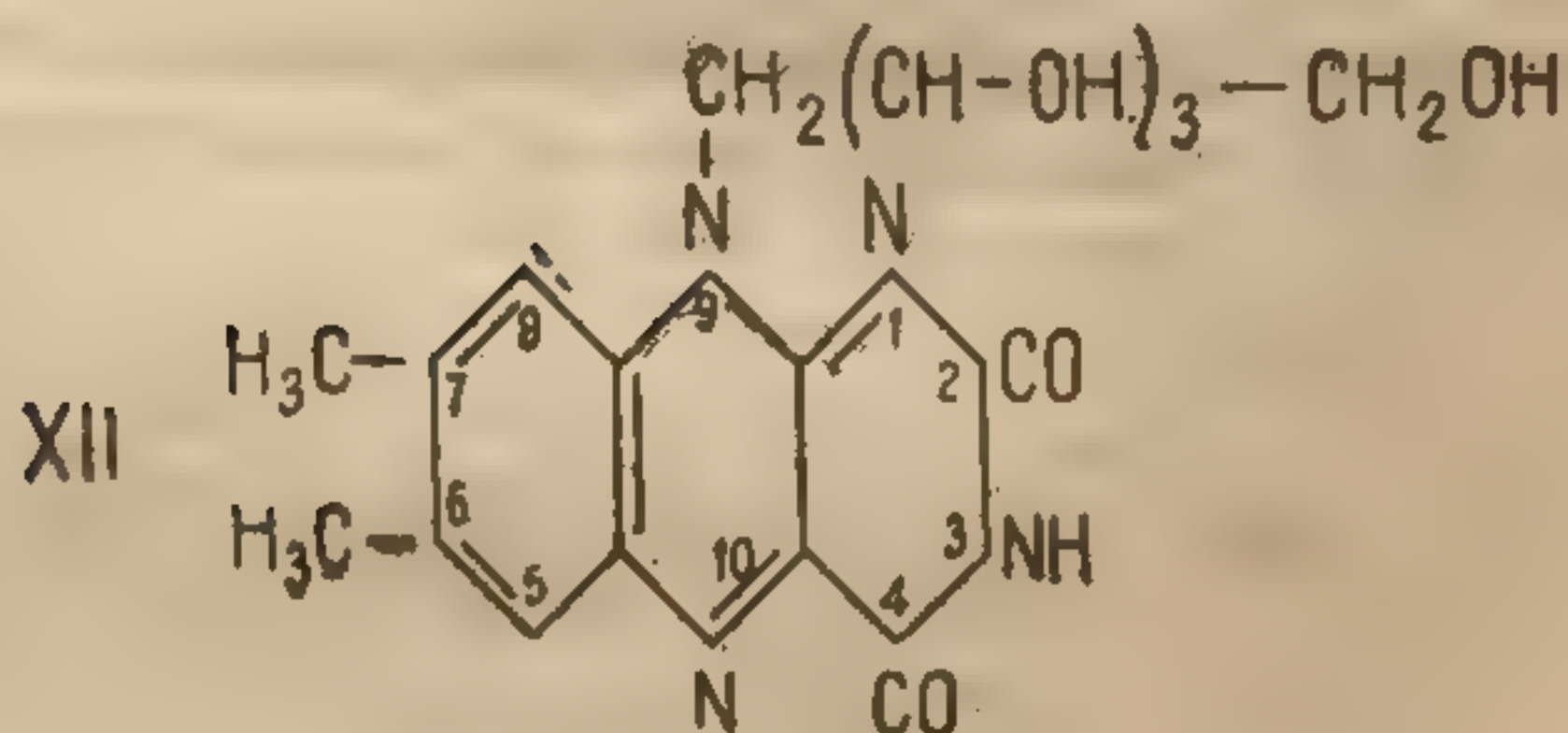


Пантоилтаурамид



Гомопантоилтаурин

Стимулятор роста бактерий



6,7-диметил-9-1-рибофлавин
(6,7-диметил-9-рибителиллоксазин)

дрому с авитаминозом В₁ (20). Профилактика и лечение этого заболевания осуществляются большими дозами тиамин. Установлено, что 40 молекул пиритиамина полностью нейтрализуют биологическое действие 1 молекулы тиамин (20).

Другим мощным ингибитором витамина В₁ является 2-п-бутил-пиримидиновый гомолог тиамин, имеющий структуру (51) (см. стр. 440).

Аскорбиновая кислота, повидимому, имеет специфический ингибитор в форме глюкаскорбиновой кислоты. Выдача последней жи-

битил-изоаллоксазину (XV) (19) или 6,7-диметил-9-(d-1-дульцитил) изоаллоксазину (52) (XVI).

Все эти вещества (XIII, XIV, XV, XVI) задерживают рост культур тех бактерий, которые нуждаются в рибофлавине. Их ингибиторное действие снимается большими дозами рибофлавина. Диаминофеназин и динитрофеназин при скормливание животных вызывают симптомы арибофлавиноза (18), которые устраняются большими дозами рибофлавина.

Было доказано, что ингибитором тиамин является пиритиамин: 2-метил-4-амино-5-пиридил-метил (2-метил-3-оксипиримидин) бромид пиримидина (20). Это вещество, как и 6-амино-пиримидиновые соединения (21) задерживают рост культур микроорганизмов. При скормливание животных пиритиамина возникает заболевание, сходное по своему син-

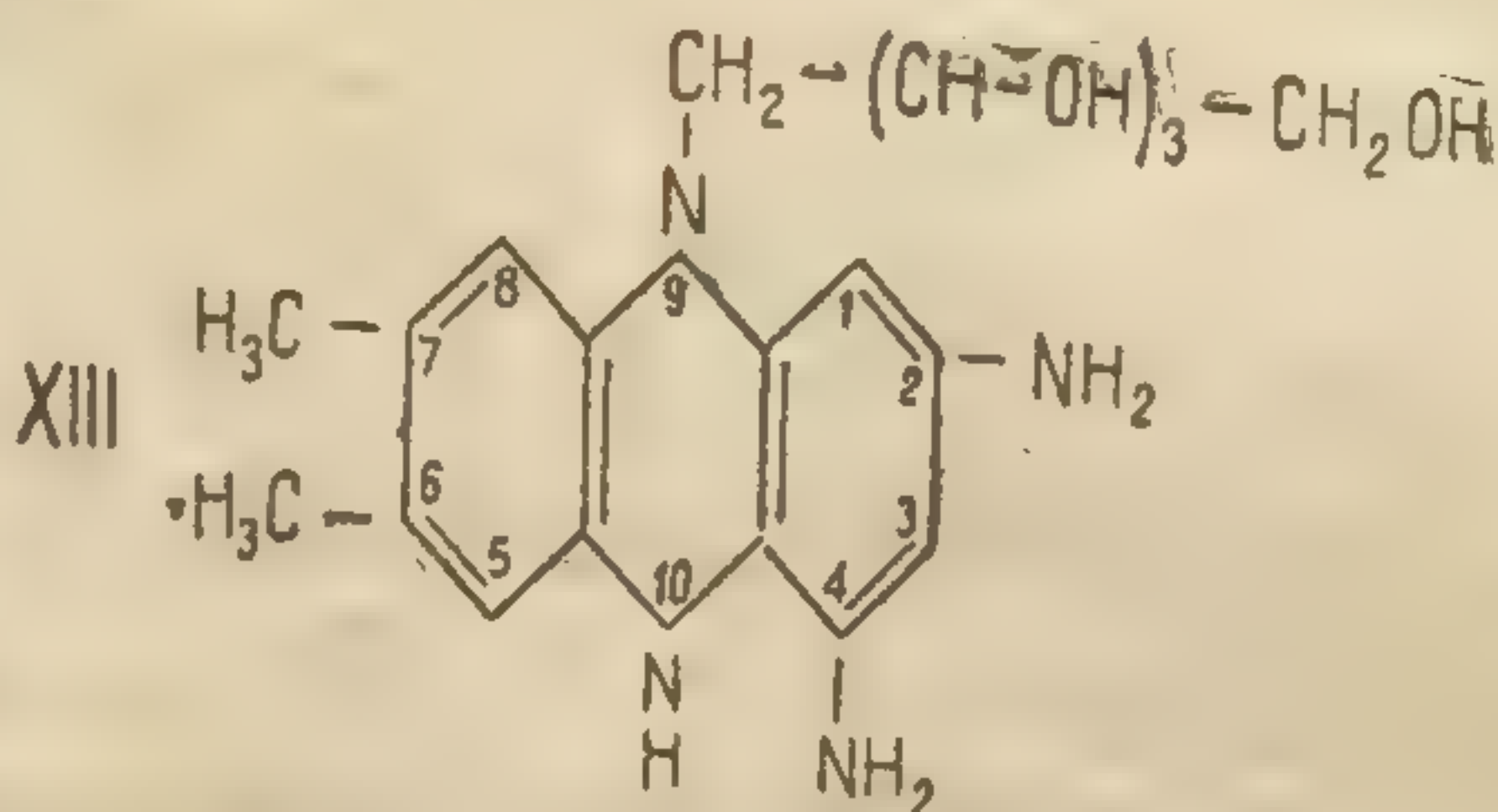
вотным вызывает заболевание, по своим симптомам подобное цинге (20).

Из перечисленных примеров видно, что для многих водорастворимых витаминов доказано существование специфических антагонистов, нейтрализующих или ослабляющих биологическую активность витаминов. Причем, как правило, все эти вещества по своей химической природе чрезвычайно близки к соответствующим витаминам, они являются аналогами этих витаминов.

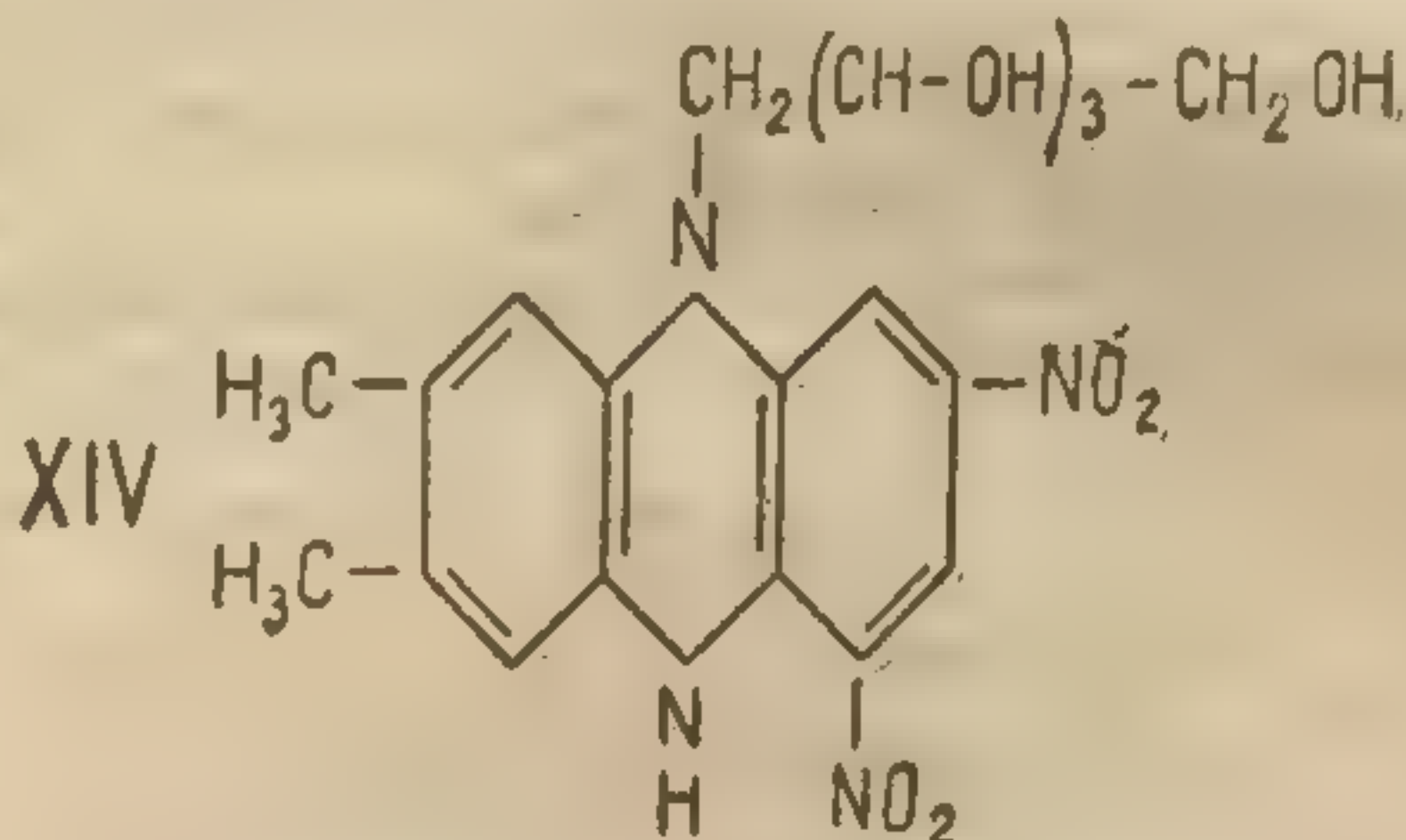
Макилвэн (14) привел доказательства, что ингибиторы ограничивают способность организма использовать необходимые для жизнедеятельности витамины тем, что они вступают в комбинацию с протеинами, с которыми обычно специфически связываются соответствующие водорастворимые витамины. Таким образом ингибитор выполняет функцию соответствующего витамина

на в осуществляющихся биохимических реакциях присоединения. Но ингибитор, занявший место витамина, не обеспечивает тех процессов метаболизма, которые обычно находятся под контролем вытесненного специфического, биологически активного вещества. Если эта гипотеза до известной степени объясняет механизм действия большинства известных ингибиторов водорастворимых витаминов

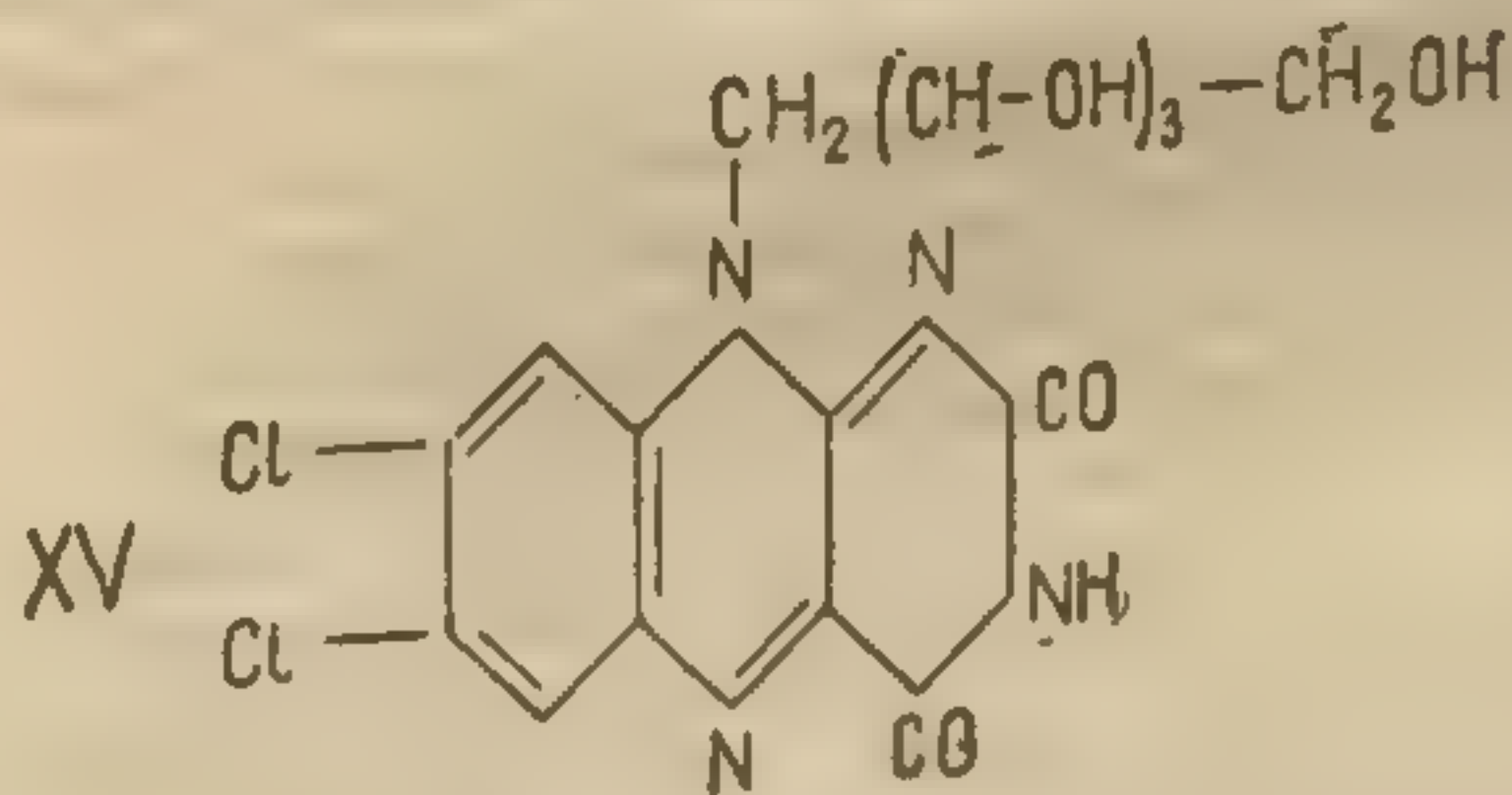
Ингибиторы



2,4-диамин-6,7-диметил-9-рибитил-9,10-дигидрофеназин (18)

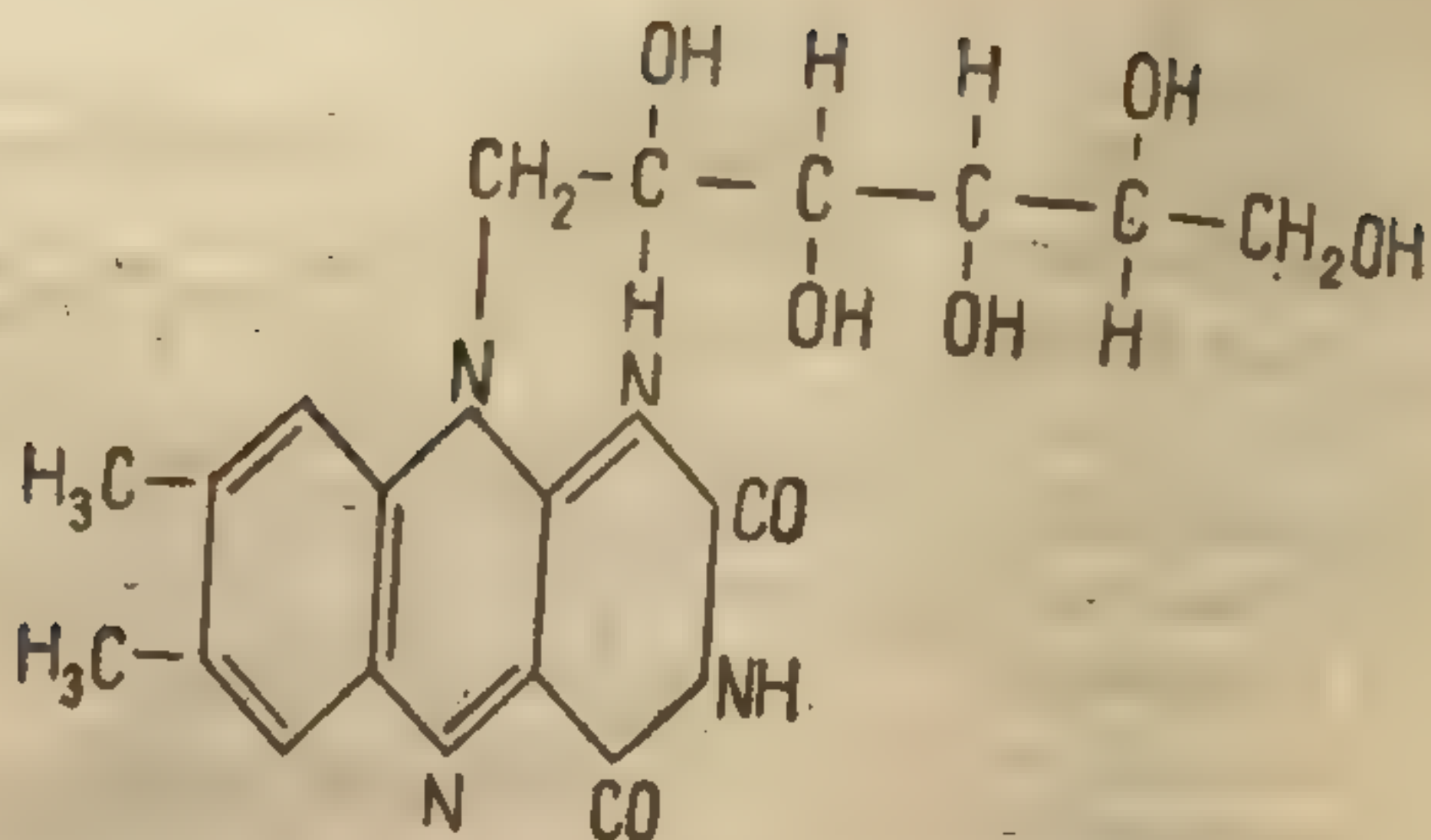


2,4-динитро-6,7-диметил-9-рибитил-9,10-дигидрофеназин (18)



6,7-дихлор-9-рибитилизоаллоксазин (19)

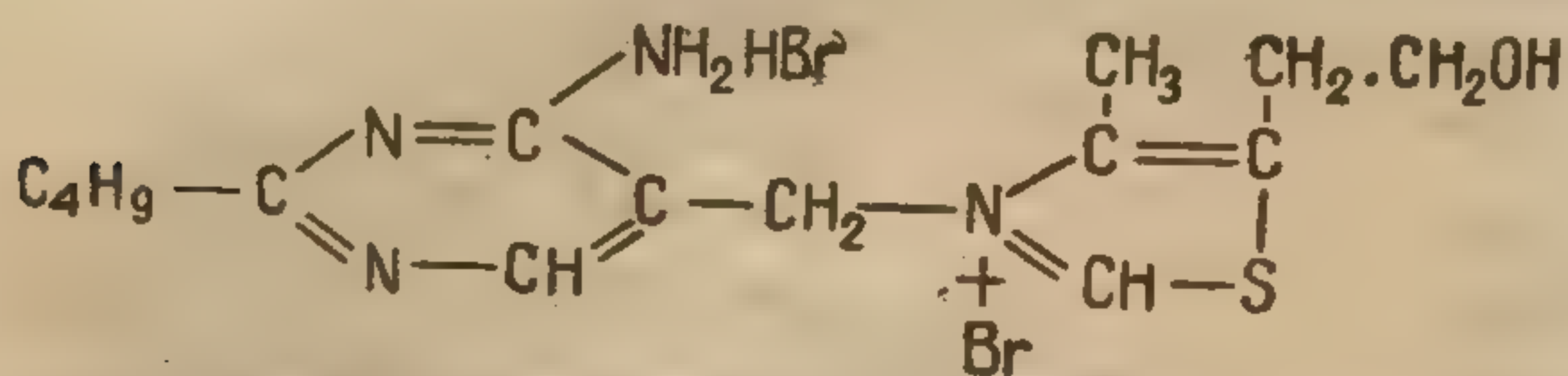
XVI



6,7-диметил-9-(α -1'-дульцитил)
Изоаллоксазин (52)

нов, то в отношении антагонистов некоторых жирорастворимых витаминов мы должны признать, что их действие весьма разнообразно по своему характеру и пока еще не может быть сведено в рамки какого-либо унитарного объяснения.

Большое внимание было уделено изучению антагониста витамина К, антикоагулирующего агента: 3,3'-метиленбис-(4-оксикумарин) (XVII).



Это вещество не влияет на скорость свертывания плазмы крови *in vitro* (22, 23), но, бу-

дучи введено через рот животным или человеку, оно через 12—24 часа приводит к снижению протромбина в крови.

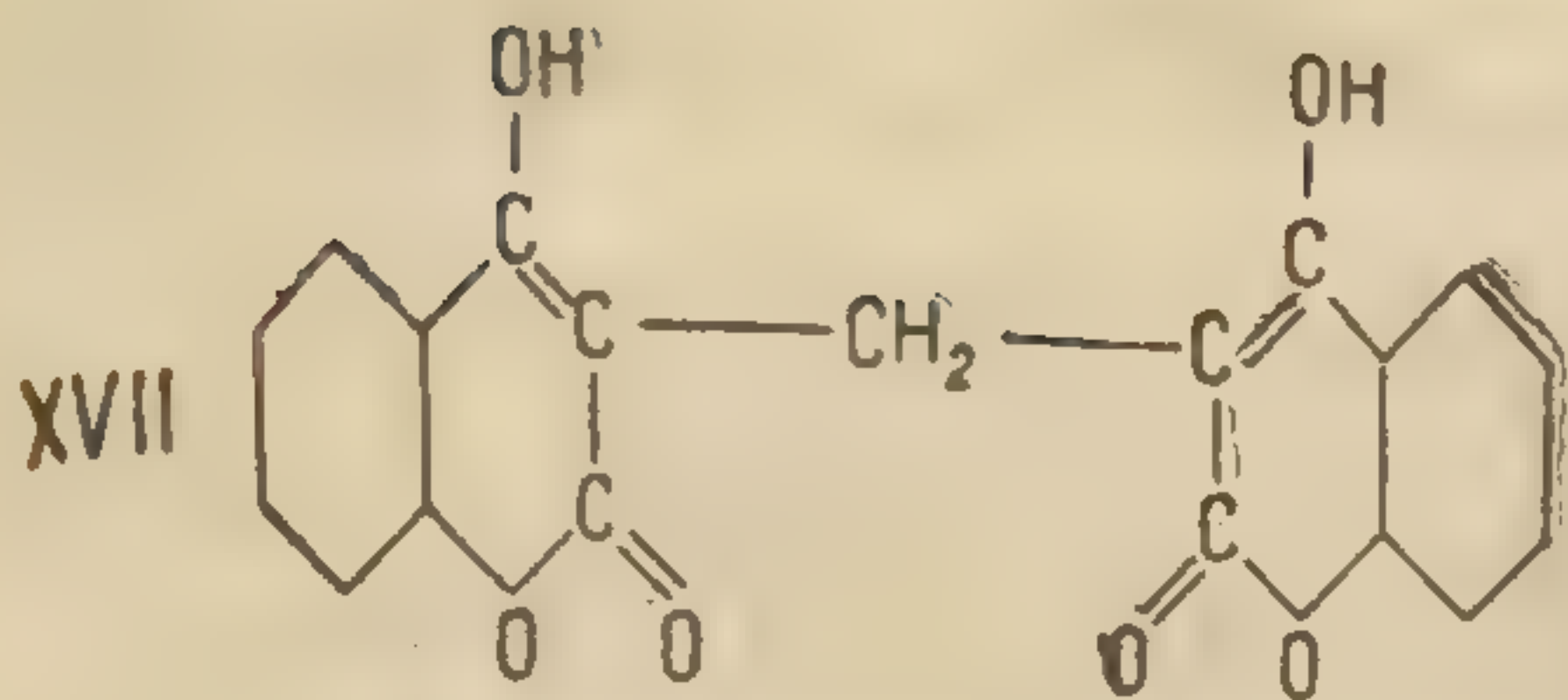
Внутривенное вливание растворов кумарина значительно быстрее ведет к проявлению гипопротромбинемии (24).

Было установлено, что химический распад 3,3'-метиленбис-(4-оксикумарина) происходит до салициловой кислоты (23, 25). Изучение физиологической активности различных аналогов этого антикоагулянта показало, что только те из них активны (XVIII, XIX, XX), которые (теоретически) могут дать выход, при своем распаде, салициловой кислоты (XXI) или дериватов *o*-оксибензойной кислоты (26).

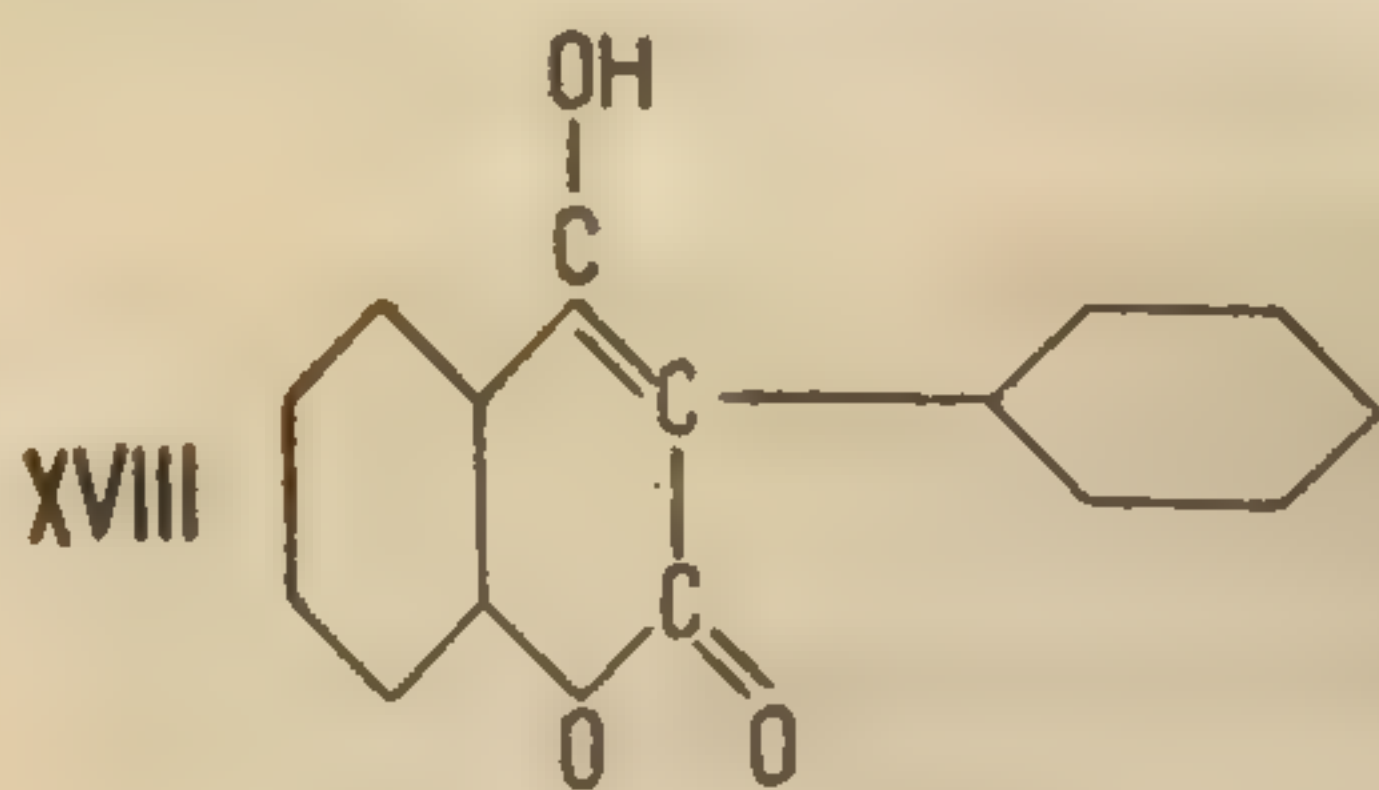
Однократная доза салициловой кислоты (100 мг *per os*) вызывает у крыс гипопротромбинемия через 16—24 часа после введения. Внутривенное введение 25—50 мг салициловокислого натрия тот же эффект дает через 12 часов (26), при условии если пища животных очищена от витамина К.

На основании перечисленных фактов Линк, Оверман, Сулливан, Губер и Шил (26) в 1943 г. пришли к заключению, что 3,3'-метиленбис-(4-оксикумарин) обладает антагонистическим действием в отношении витамина К через посредство образования салициловой кислоты.

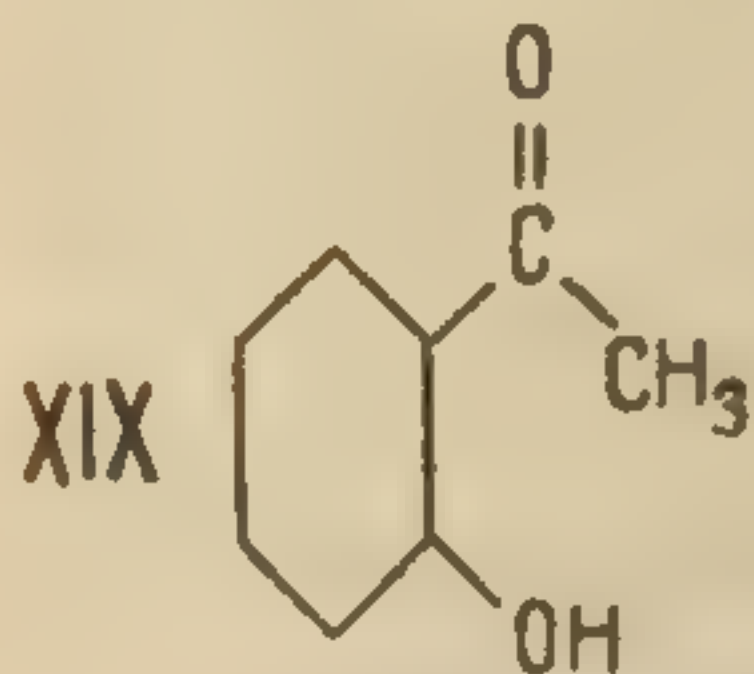
Однако было установлено (27), что, в отличие от дикумарина (XVII), кумарин (XXII), который так же может дать при распаде



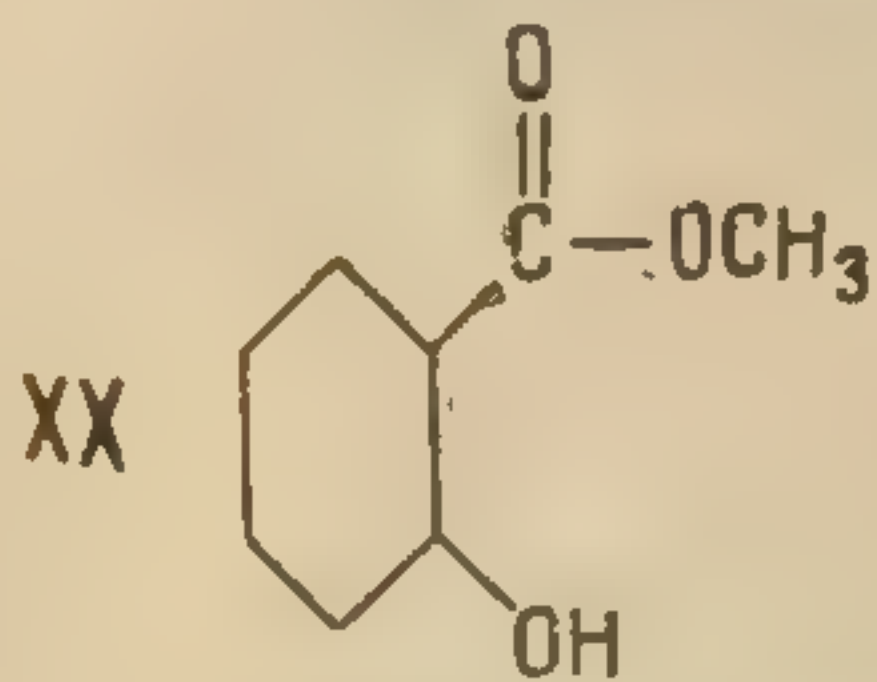
3,3'-метиленбис-(4-оксикумарин)



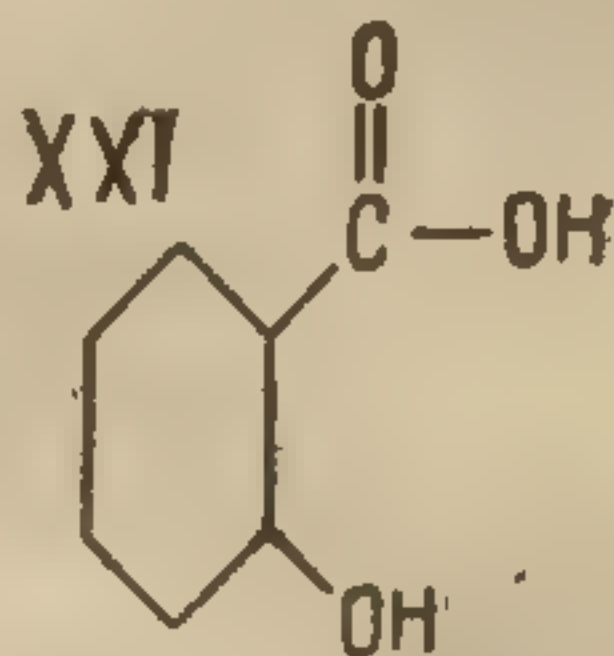
3-фенил-4-оксикумарин



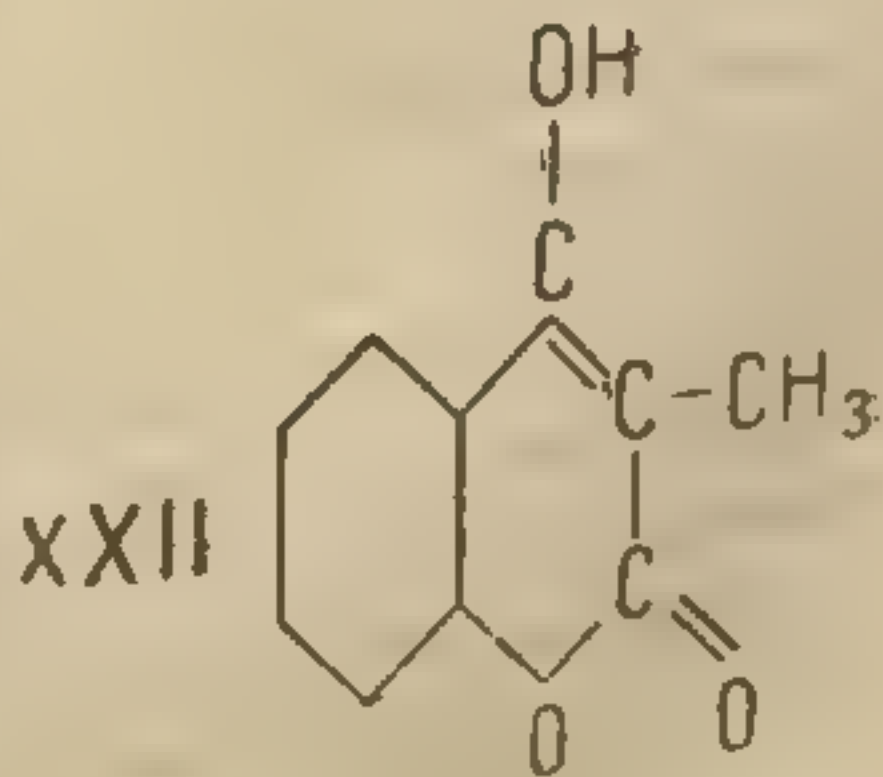
0-оксиацетофенон



Метил-салицилат



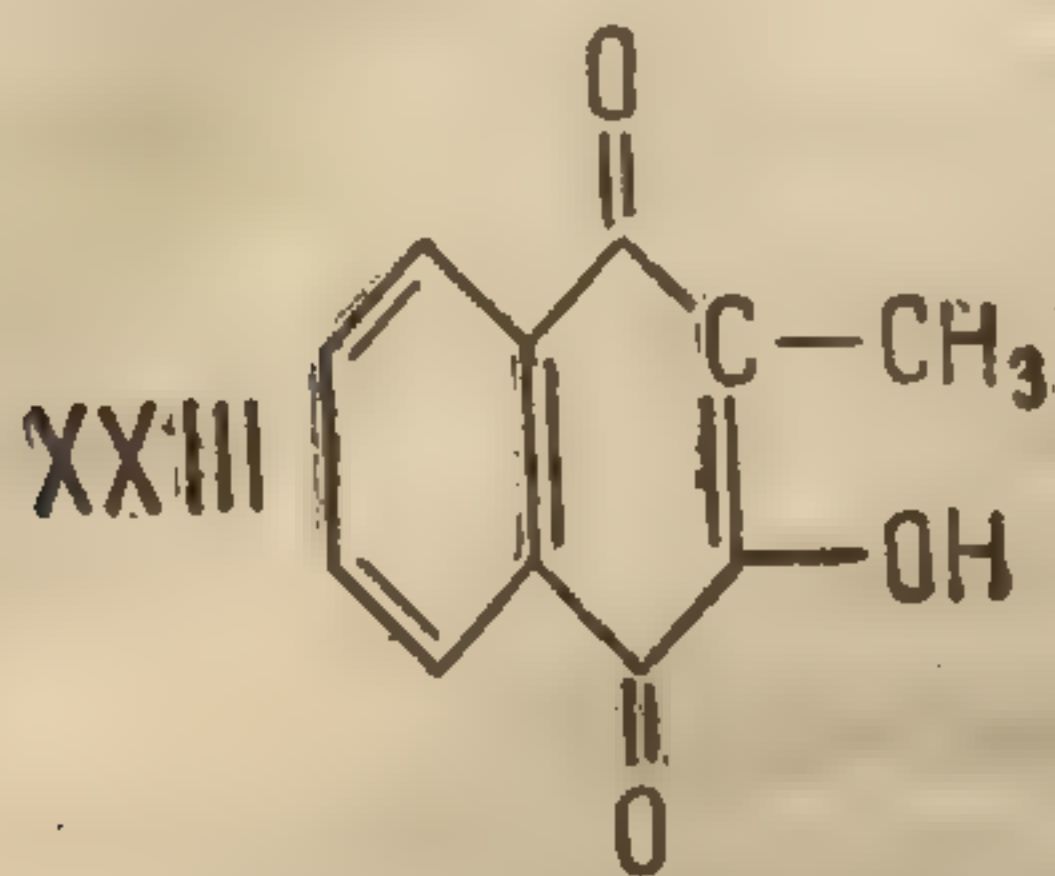
Салициловая кислота (26)



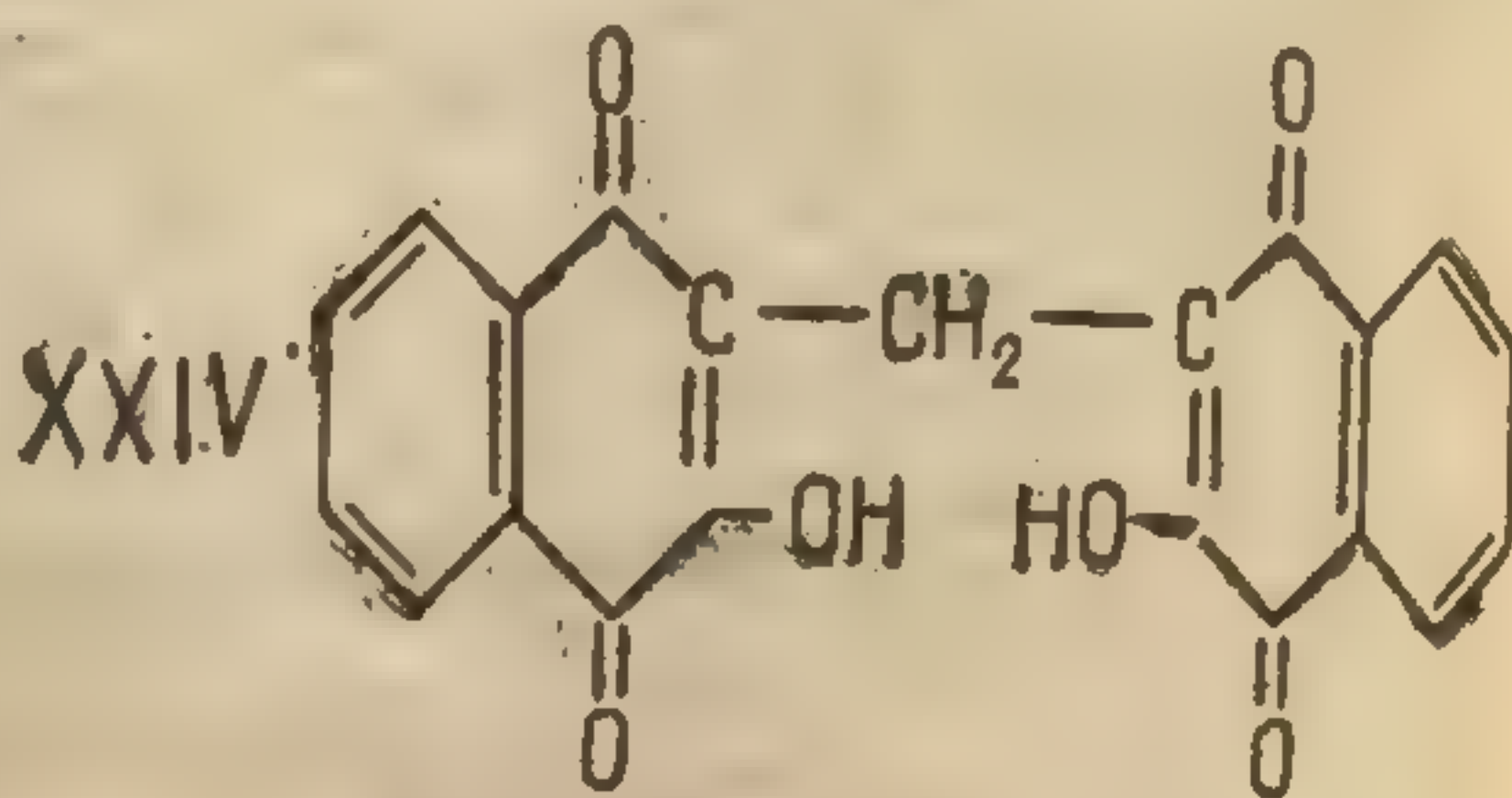
выход салициловой кислоты, обладает диа-
метрально противоположными свойствами,
то есть стимулирует синтез протромбина.
С другой стороны, было найдено (27), что
метиленбис (3-окси-1, 4-нафтохинон) (XXIV),
аналог фтиокола (XXIII), обладающего актив-
ностью витамина К, является антагонистом
витамина К.

Производные индандиона, в частности
2-пивали-1,3-индандион, вызывают у живот-

ных гипопротромбинемии, подобно дикумарину. Однако, это вещество, при своем распаде не может дать выхода салициловой кислоты (28).



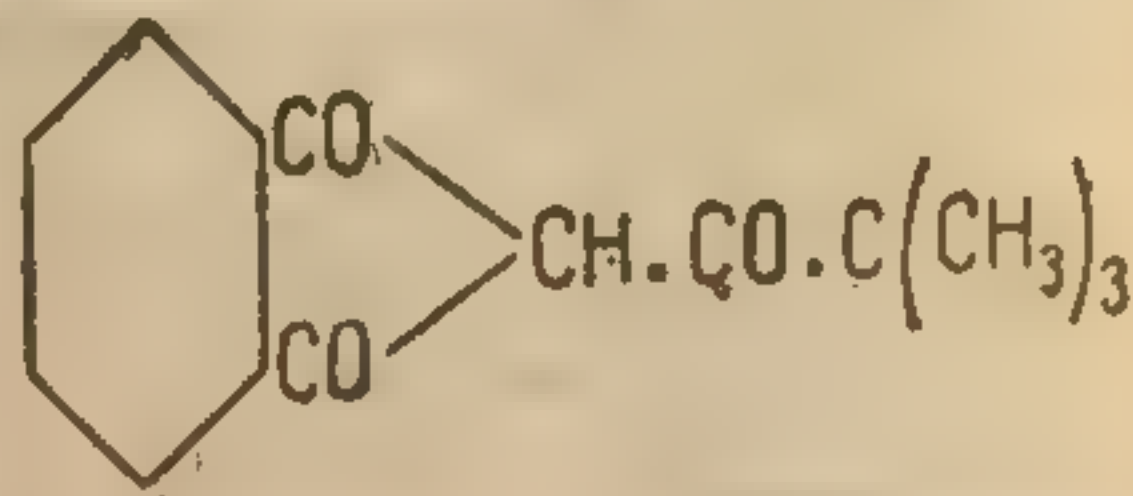
2-метил-3-окси-1,4-нафтохинон (фтиокол)



Метиленбис (3-окси-1,4-нафтохинон) (27)

Кроме того, при скармливании дикумарина у подопытных крыс не удается обнаружить салициловой кислоты в моче, в отличие от животных, получавших салициловокислый натрий (29).

Известно, что ряд веществ, обладающих токсическим действием на паренхиму печени, как хлороформ (30, 31) или четыреххлористый углерод (32), ведет к гипотромбинемии, которая не может быть устранена введением в организм витамина К. Это явление обусловлено нарушением функции клеточных элементов печени, продуцирующих протромбин. Теоретически можно допустить, что существует значительный ряд веществ, которые обладают разной степенью токсического действия на клетки печени, в которых происходит синтез профермента. Хлороформ и четыреххлористый углерод являются крайним звеном этого ряда веществ, обладающим наиболее грубым и сокрушительным действием, ведущим к гибели клеточных элементов печени. Салициловокислый натрий занимает противоположное крайнее место в этом ряду веществ, ибо он обладает сравнительно слабым и очень кратковременным депрессирующим действием на функцию клеток, продуцирующих протромбин. Дикумарин и 2-пивали-1,3-индандион, повидимому, находятся в промежуточном положении по силе и характеру своего действия на синтезирующие протромбин элементы, ибо дикумарин в 100 раз более низких дозах, чем салициловокислый натрий, вызывает гипопротромбинемии, которая устраняется только более или менее значительными дозами витамина К (29).



2-пивали-1,3-индандион

Повидимому, перечисленные выше вещества вызывают разную степень одной и той же реакции со стороны клеточных элементов, продуцирующих протромбин, а именно повышение порога раздражимости к специфическому раздражителю — витамину К, причем в случае действия хлороформа и четыреххлористого углерода, в отличие от дей-

ствия салициловой кислоты и дикумарина, происходят необратимые изменения в клетках, ведущие к полному выпадению их специфической функции и гибели.

Таким образом, многочисленные антагонисты витамина К, по всей вероятности, не вступают во взаимодействие с витамином К, а депрессируют функцию тех клеточных элементов, деятельность которых находится под контролем антигеморрагического витамина.

Другой тип антагонистического действия наблюдается при нейтрализации биологической активности витамина Е. Неоднократно были описаны факты, свидетельствующие, что продукты окисления ненасыщенных жирных кислот при введении их в организм животных

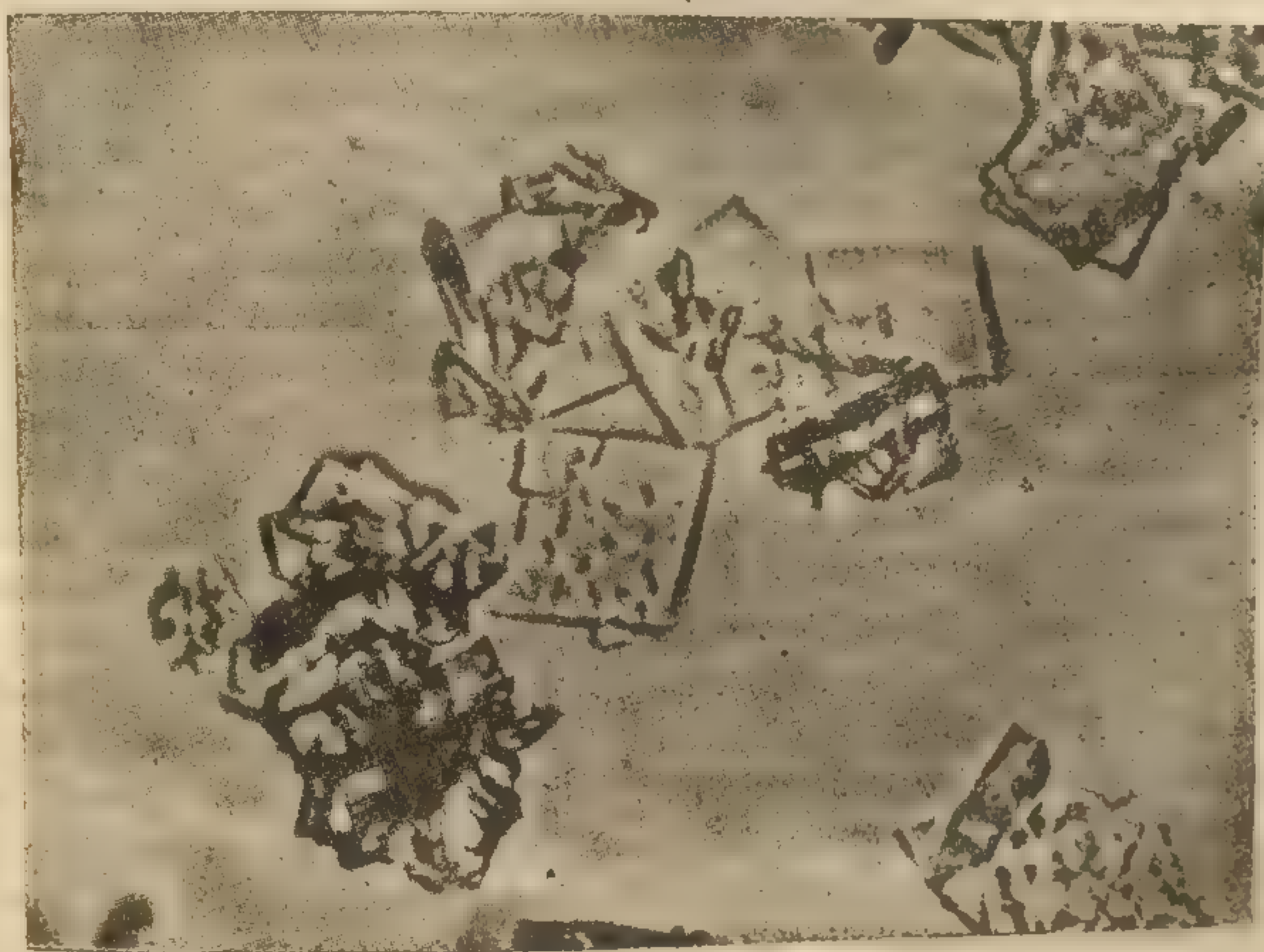


Рис. 58. Кристаллы авидина.

(Из Evans, The Biological Action of the Vitamins, 1944).

вызывают симптомы, сходные с явлением авитаминоза Е (33—37). Тот же эффект дает скормливание животным естественного рациона, обработанного FeCl_3 (38, 39), что, по мнению некоторых авторов (39), свидетельствует о непосредственной нейтрализации витамина Е. Однако последующие исследования показали, что FeCl_3 хотя и вступает в химическое взаимодействие с витамином Е, но в результате этой реакции возникающий α -токохинон сохраняет полностью биологическую активность (40). Было также установлено, что FeCl_3 способствует окислению ненасыщенных жирных кислот, вследствие чего возникают токсические продукты, вызывающие в организме патологические явления, сходные с авитаминозом Е (36, 41), независимо от присутствия или отсутствия токоферола. Синтетические кетоны (пальмитон и другие), полученные из жирных кислот, в небольших дозах введенные в организм животных, вызывают гибель и резорбцию эмбрио-

нов (36, 42) и дегенерацию семенников (36), имеющую много основных черт сходства с авитаминозом Е. Однако запасы токоферола в организме подопытных животных, получивших упомянутые выше кетоны, остаются в полной сохранности, что указывает на отсутствие непосредственного взаимодействия этих веществ с витамином Е (36). Таким образом, продукты окисления жирных кислот не являются антивитаминами по отношению к витамину Е. Они лишь обладают только специфическим действием на ткани и органы животных, которое аналогично или, может быть, тождественно действию тех продуктов метаболизма, которые возникают на почве искажения обмена при авитаминозе Е (36, 43).

Действительными антагонистами витаминов (Н и В₁), в прямом смысле этого слова, являются два вещества белковой природы, одно из которых выделено в кристаллической форме из белка яйца и известно под названием авидина (44, 45), другое же найдено в мышцах рыб и пока еще не получено в очищенном состоянии (46, 47). Авидин вступает в непосредственное химическое взаимодействие с биотином (витамином Н). Образующийся продукт реакции уже не обладает активностью витамина Н (48, 49). Избыток авидина может таким образом нейтрализовать в организме запасы витамина Н (биотина) и привести к явлениям авитаминоза.

Второе вещество, найденное в мышцах рыб, как было показано в экспериментах на лисах (46) и цыплятах (50), является антагонистом витамина В₁ (тиамина). Оно, поступая в организм животных, повидимому, расщепляет молекулу тиамина на пиримидиновую и тиазоловую части и тем самым лишает витамин В₁ биологической активности (47).

Из перечисленных примеров видно, что существует многочисленный ряд веществ, которые *in vivo* могут тем или иным путем препятствовать биологической активности витаминов. Все эти вещества могут быть условно разбиты на четыре основные группы: а) ингибиторы, задерживающие действие витамина путем замещения его места в белковом комплексе (например, сульфаниламид или пантоилтаурин), в) депрессоры, подавляющие реактивность клеточных элементов по отношению контролирующего их функцию витамина (например, салицилаты, дикумарин и др.), с) псевдоингибиторы, вызывающие симптомокомплекс авитаминоза, при отсутствии взаимодействия с витамином; они оказывают вредное действие на организм подобно тем продуктам метаболизма, которые возникают в организме при недостатке соответствующего витамина (например, продукты окисления жирных кислот), и д) антагонисты, устраняющие биологическое действие витамина, путем прямого и специфического химического взаимодействия *in vivo* (например, авидин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Woods D. D., Brit. J. Exp. Path., 21, 74, 1940.
2. Selbie F., Brit. J. Exp. Path., 21, 90, 1940.
3. Fildes P., Lancet, I, 955, 1940.
4. Rubbo S. D. and Gillespie J. M., Nature. 146, 838, 1940.

5. Brown, W. O.
6. Wiedling F.
7. Ribierio F.
8. Ansbache F.
9. Sieve B., Pro
10. Sure B., Pro
11. Landy M. a
12. Rubbo S.
13. Lawrence
14. McIlwain
15. Schaefer A
16. Barnett J.
17. McIlwain
18. Woolley D.
19. Kuhn R., W
20. Woolley D.
21. Sarett H. P.
22. Campbell H.
23. Stahmann M
24. Overmann R
25. Huebner C. I
26. Link K. P., C
27. Meunier P., M
28. Kabat H., St
29. Lester D., J. I
30. Smith H. P., W
31. Brinkhous K
32. Bollman J. L.
33. Evans H. M. an
34. Кудряшов Б.
35. Кудряшов Б.
36. Кудряшов Б.
37. Fitzhugh O.
38. Waddell J. and
39. Waddell J., St
40. Emerson O. H.
41. Кудряшов Б.
42. Кудряшов Б.
43. Кудряшов Б.
44. Woolley D. W.
45. Pennington

5. Brown, Wood H. G. and Werkman C. H., J. Bact., 38, 631, 1939.
6. Wiedling S., Science, 94, 389, 1941.
7. Riberio F., J. Biol. Chem., 152, 665, 1944.
8. Ansbacher S., Science, 93, 164, 1941.
9. Sieve B. F., Science, 94, 257, 1941.
10. Sure B., Proc. Am. Soc. Biol. Chem. Chicago. April. 15—19, 1941; Science 94, 167, 1941.
11. Landy M. and Dicken D. M., J. Biol. Chem., 146, 109, 1942.
12. Rubbo S. D. and Gillespie J. M., Lancet. I. 36, 1942.
13. Lawrence C. A. and Goetchins G. R., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 58, 356, 1945.
14. McIlwain H., Brit. J. Exp. Path., 21, 136, 1940; 22, 148, 1941.
15. Schaefer A. E., McKibbin J. M. and Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 144, 679, 1942.
16. Barnett J. W. and Robinson A., Biochem. J., 36, 364, 1942.
17. McIlwain H., Biochem. J., 36, 417, 1942.
18. Woolley D. W., J. Biol. Chem., 152, 225, 1944; 154, 31, 1944.
19. Kuhn R., Weygand F. und Möller E. F., Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch. 76, 1044, 1943.
20. Woolley D. W. and White A. G. C., J. Biol. Chem., 149, 285, 1943.
21. Sarett H. P. and Cheldelin V. H., J. Biol. Chem., 156, 91, 1944.
22. Campbell H. A. and Link K. P., J. Biol. Chem., 138, 21, 1941.
23. Stahmann M. A., Huebner C. F. and Link K. P., J. Biol. Chem., 138, 513, 1941.
24. Overmann R. S., Stahmann M. A., Sullivan W. R., Huebner C. F., Campbell H. A. and Link K. P., J. Biol. Chem., 142, 941, 1942.
25. Huebner C. F. and Link K. P., J. Biol. Chem., 138, 529, 1941.
26. Link K. P., Overman R. S., Sullivan W. R., Huebner C. F. and Scheel L. D., J. Biol. Chem., 147, 463, 1943.
27. Meunier P., Mentrer C., Hoi B. et Cagmiant P., Bull. Soc. Chim. Biol., 25, 384, 1943.
28. Kabat H., Stohlman E. F. and Smith M. I., J. Pharmacol. and Exp. Therap., 80, 160, 1944.
29. Lester D., J. Biol. Chem., 154, 305, 1944.
30. Smith H. P., Warner E. D. and Brinkhous K. M., J. Exp. Med., 66, 801, 1937.
31. Brinkhous K. M. and Warner E. D., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 44, 609, 1940.
32. Bollman J. L., Butt H. R. and Snell A. M., J. Am. Med. Ass., 115, 1087, 1940.
33. Evans H. M. and Burr G. O., J. Am. Med. Ass., 89, 1587, 1927; 88, 1462, 1927.
34. Кудряшов Б. А., Труды по динамике развития организма, (Москва) 8, 5, 1934.
35. Kudrjashov B. A., Arch. Exp. Pathol. und Pharmacol., 169, 275, 1933.
36. Кудряшов Б. А. Ученые записки Моск. Университета, 32, 1, 1940.
37. Fitzhugh O. G., Nelson A. and Calvery H. O., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 56, 129, 1944.
38. Waddell J. and Steenbock H., J. Biol. Chem., 80, 431, 1928.
39. Waddell J., Steenbock H. and van Donk., J. Nutrition, 4, 79, 1931.
40. Emerson O. H., Emerson G. A. and Evans H. M., J. Biol. Chem., 131, 409, 1940.
41. Кудряшов Б. А., Бюлл. Эксп. Биол. и Мед., 6, 599, 1938.
42. Кудряшов Б. А., Бюлл. Эксп. Биол. и Мед., 6, 147, 1938.
43. Кудряшов Б. А., Бюлл. Эксп. Биол. и Мед., 3, 13, 1937.
44. Woolley D. W. and Lohgsworth L. G., J. Biol. Chem. 142, 285, 1942.
45. Pennington D. E., Snell E. E. and Eakin R. E., J. Am. Chem. Soc., 64, 469, 1942.

46. Green R. G., Carlson W. E. and Evans C. A., J. Nutrition, 21, 243, 1941.
47. Woolley D. W., J. Biol. Chem., 141, 997, 1941.
48. Willman J. P., McCay C. M., Salmon O. N. and Krider J. L., J. Animal Sci., 1, 38, 1942.
49. György P. and Rose C. S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 49, 294, 1942.
50. Spitrer E. H., Coombes A. I., Elvehjem C. A. and Wisnicky W., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 48, 376, 1941.
51. Emerson, G. and Southwick Ph. L., J. Biol. Chem. 160, 169, 1945.
52. Emerson G., Wurtz, E. and Johnson, O., J. Biol. Chem. 160, 165, 1945.
-

Шопфер
меры стимуляции
другого. Так, гр
щество, которое
тому, тождест
вет для своего р
рует тиамин. Р
ждается в прито
на очищенной
друга необхо
Мисог Ramapni
молекулу тиамина,
олько лишь часть
льтура Rhodotoru
ть пиримидин. Ко
отдельно, они н
вместном культиви
тут, используя от
необходимог
микроорганизмы
ответственную ро
синтезируются ж
насекомых но
при условии н
брожжевыми кле
В (2,3) (см. Лип
ископитающие жи
ности от продукци
этим пицевари
это положени
на зрел
эксперим
витаминов

ГЛАВА XXI

СИМБИОЗ И ВИТАМИНЫ

Шопфер (1) собрал и проанализировал многочисленные примеры стимуляции роста одного вида микроорганизмов присутствием другого. Так, грибок *Streptothrix corallinus* требует для своего роста вещество, которое продуцирует *Meningococcus*. Это вещество, по-видимому, тождественно тиамину. Грибок *Nematospora gossypii* требует для своего роста биотин и в то же время самостоятельно синтезирует тиамин. *Polyporus adustus*, наоборот, синтезирует биотин и нуждается в притоке тиамина. Когда оба грибка культивируются вместе на очищенной питательной среде, они растут нормально, снабжая друг друга необходимыми для их роста веществами.

Mucor Ramannianus не обладает способностью синтезировать всю молекулу тиамина, необходимого для роста этого грибка. Он создает только лишь часть молекулы, а именно — пиримидин. В то же время культура *Rhodotorula rubra* синтезирует тиазол и не способна создавать пиримидин. Когда эти виды культивируются на очищенных средах отдельно, они не могут осуществлять нормальный рост. Но при совместном культивировании на той же питательной среде они прекрасно растут, используя отдельные компоненты — тиазол и пиримидин для синтеза необходимого им тиамина.

Микроорганизмы — симбионты животного организма играют весьма ответственную роль в снабжении последнего витаминами, которые не синтезируются животными клетками. Известно, что у некоторых видов насекомых нормальное развитие личинок может иметь место только при условии наличия симбиоза с микроорганизмами, в частности с дрожжевыми клетками, снабжающими личинок комплексом витаминов В (2,3) (см. литературу о потребности насекомых в витаминах (4,5)).

Млекопитающие животные и человек также находятся в известной зависимости от продукции витаминов микроорганизмами, сапрофитами, населяющими пищеварительный тракт. Прекрасным примером, поясняющим это положение, может служить факт, что телята растут, достигают половой зрелости и дают нормальное потомство, будучи постоянно на экспериментальном рационе, в котором отсутствует комплекс витаминов В. В жвачке таких животных, полученной из

рубца, было найдено на каждый грамм до 2 225 000 бактерий, среди которых 90% видового состава занимала форма, названная *Flavobacterium vitarumen*, являющаяся постоянным источником витаминов В, обеспечивающим потребность организма в этом комплексе веществ (6).

Крысы, так же, как и многие другие виды млекопитающих животных, могут в продолжение длительного времени находиться на пище, очищенной от витамина К, и не заболевают авитаминозом (7, 8). Это явление объясняется наличием в их кишечнике микроорганизмов симбионтов, синтезирующих антигеморрагический витамин. В частности, к числу таких форм относится и *B. coli* (9).

Достаточно ввести в состав экспериментальной диеты крыс бактериостатический агент (сульфаниламидные препараты), как у животных (особенно при повышенной температуре окружающей среды) через 3—4 недели опыта появляются характерные признаки авитаминоза: кровоизлияния во внутренних органах, обусловленные гипопротромбинемией (10, 11). Опасность проявления ранней детской геморрагии, имеющей место в первые шесть дней постэмбриональной жизни ребенка, обусловлена отсутствием бактериальной флоры в кишечнике, синтезирующей витамин К. Эта опасность исчезает с момента достаточного заселения кишечника ребенка бактериями (12, 13).

Кишечная флора синтезирует ряд других витаминов и в частности биотин и фолиевую кислоту, в связи с чем чрезвычайно трудно вызвать соответствующие авитаминозы у подопытных животных путем кормления очищенным рационом. Однако введение с пищей бактериостатического агента (сульфаниламидных препаратов), как правило, облегчает и ускоряет проявление авитаминоза Н (14) или симптомокомплекса, возникающего на почве недостатка фолиевой кислоты (15).

Благодаря синтезу некоторых витаминов бактериальной флорой кишечника, удается сохранить подопытных крыс в нормальном физиологическом состоянии на синтетической очищенной диете путем добавления к ней, кроме жирорастворимых витаминов, следующих шести членов комплекса В: тиамин, рибофлавин, никотиновой кислоты, пиридоксина, холина и пантотената кальция. Но этого набора витаминов становится недостаточно, если к диете добавляется *p*-аминобензойная кислота или инозит (16—18).

Анализ этого явления был дан Мартином (18), который показал, что оно обусловлено деятельностью бактерий кишечника, изменяющейся под влиянием этих двух веществ. Оба вещества: инозит (19) и *p*-аминобензойная кислота (20, 21) обладают свойствами стимулировать рост микроорганизмов. В известных концентрациях *p*-аминобензойная кислота может также оказывать обратное действие, т. е. задерживать рост некоторых бактериальных культур (20). Микроорганизмы же не только осуществляют синтез ряда членов комплекса В (22), но и утилизируют и разрушают некоторые витамины (23, 24). Так, инозит стимулирует рост микроорганизмов, которые разрушают пантотеновую кислоту (18). *p*-Аминобензойная кислота может путем своего влияния на рост бактерий приводить к недостаточности инозита (25). Этим обстоятельством и объясняется тот факт, что недоста-

ток в диете инозита и *p*-аминобензойной кислоты не влияет отрицательным образом на физиологическое состояние подопытных крыс, при условии наличия в рационе шести других членов комплекса В. Если же к диете добавляется инозит, то необходимо ввести и *p*-аминобензойную кислоту, которая является как бы своеобразным антагонистом инозита, действие которого осуществляется через бактериальную флору кишечника (25).

Птицы, не имеющие толстых кишок и населяющей их бактериальной флоры, заболевают некоторыми авитаминозами значительно быстрее по сравнению с млекопитающими. Примером может служить авитаминоз К, который у цыплят в течение нескольких дней проявляется на пище, очищенной от антигеморрагических веществ (7).

Перечисленные факты свидетельствуют о сложной роли различных видов микроорганизмов кишечной флоры, выражающейся как в продукции некоторых витаминов, так и в конкуренции с другими видами бактерий и с организмом животного в использовании находящихся в кишечнике витаминов.

Мечников (26) был убежден, что бактериальная флора, населяющая кишечник человека, является отрицательным фактором в жизни организма. Вредно действующие вещества, возникающие на базе бактериальной деятельности, всасываются в кровяное русло, постепенно отравляют организм и таким путем ускоряют процесс его старения. Включение в диету значительного количества молочных продуктов, по мнению Мечникова, ведет к благоприятной смене видового состава бактериального населения кишечника и к уменьшению продукции ядовитых веществ. Таким путем автор объяснял особую долговечность людей, диета которых в течение всей их жизни была богата молочными продуктами. Однако современные данные, отчасти продемонстрированные на вышеприведенных примерах, свидетельствуют, что микроорганизмы-симбионты, населяющие кишечник, являются продуцентами ряда витаминов и что без наличия бактериальной флоры, по крайней мере на некоторых этапах развития организма человека, его жизни и здоровью угрожала бы опасность.

Молоко же содержит большинство известных витаминов и является источником ценнейших питательных веществ. В связи с этим многолетнее питание рационом, богатым молочными продуктами, обеспечивает здоровье организму, не только потому, что способствует заселению кишечника молочнокислыми видами бактерий, но и вследствие того, что снабжает организм полноценным белком, минеральными солями и многочисленными витаминами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schopfer W. H., Plants and vitamins. Chronica Botanica Company U. S. A., 1943.
2. Koch A., Naturwissensch., 21, 543, 1933.
3. Schwartz W., VII Intern. Kongress für Entomol. Berlin, p. 916, 1939, цит. по Schopfer (1).

4. Fröbrich G., Zeitschr. vergl. Physiol., 27, 335, 1939.
5. Blewett M. and Fraenkel G., Proc. Roy. Soc., B. 132, 212, 1944.
6. Bechdel S. I., Honeywell H. E., Dutcher R. A. and Knut-
sen M. H., J. Biol. Chem., 80, 231, 1928; McElroy L. W. and Goss H., Proc.
Amer. Soc. Biol., p. LXX, 1940.
7. Dam H., Schönheyder F. and Lewis L., Biochem. J., 31, 22, 1937
8. Greaves J. D., Am. J. Physiol., 125, 429, 1939.
9. Almquist H. J., Pentler C. F. and Mecchi E., Proc. Soc. Exp.
Biol. and Med., 38, 336, 1938.
10. Campbell H. A., Smith W. K., Roberts W. L. and Link
K. P., J. Biol. Chem., 138, 1, 1941.
11. Mills C. A., Cottingham E. and Mills M., Am. J. Physiol.,
141, 359, 1944.
12. Brinkhous K. M., Smith H. P. and Warner E. D., Am. J.
Med. Sci., 193, 475, 1937.
13. Valentine E. H., Reinhold J. G. and Scheider E., Am. J.
Med. Sci., 202, 359, 1941; Russel H. K. and Page R. C., Am. J. Med. Sci., 202,
355, 1941.
14. Rubin S. H., Dreker L. and Moyer E. H., Proc. Soc. Exp. Biol.
and Med., 58, 352, 1945.
15. Daft F. S. and Sebrell W. H., Pub. Health Rep., 58, 1542, 1943.
16. Unna K., Richards G. V. and Sampson W. L., J. Nutrition, 22,
Dec. 10, 1941.
17. Emerson G. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 47, 448, 1941.
18. Martin G. J., Am. J. Physiol., 136, 124, 1942.
19. Eastcott E. V., J. Physiol. Chem., 32, 1094, 1928.
20. Lampen J. O. and Peterson W. H., J. Am. Chem. Soc., 63, 2283,
1941.
21. Rubbo S. P. and Gillespie J. M., Nature, 146, 838, 1940.
22. Martin G. J. and Fischer C. V., цит. по Martin G., Am. J. Phy-
siol., 136, 124, 1942.
23. Pelczar M. J. and Porter J. R., J. Bact., 39, 429, 1940.
24. Snell E. E. and Peterson W. H., J. Bact., 39, 273, 1940.
25. Martin G. J. and Ansbacher S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.,
48, 118, 1941.
26. Мечников И. И., Этюды о природе человека.

ПРОБЛЕМА ВЗ

В истории р
место попытки Г
с первого обзора
других своих раб
витаминов в орга
секреции. Вейл
ионов, писал: «Пр
веществ и промеж
в распоряжении ж
а лице и только от
ими важными для
мины, которые не с
даться ему вместе с
не должны чересчур
ив с заболеваниями
иновой болезнью, д
ожению, не являютс
дельных инкретов
железах».

За истекшие с тех
ионов и гормонов
— 13), Рандуа и
Завадовски
дряшов (21—2
иной форме вновь
Рандуа и Си
гормонами в отли
между теми и дру
же точку зрения р
иений, что между
иальной разницы.
и. Степпун в
и между витамин
иной специал

ГЛАВА XXII

ПРОБЛЕМА ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ВИТАМИНОВ И ГОРМОНОВ

В истории развития учения о витаминах неоднократно имели место попытки генетически связать гормоны с витаминами. Начиная с первого обзора проблемы витаминов в 1913 г., так же как и в ряде других своих работ (1—5), Ф у н к высказал предположение, что роль витаминов в организме тесно связана с функцией желез внутренней секреции. В е й л ь (6) в 1923 г., обсуждая вопрос об источниках гормонов, писал: «Происходит ли образование этих инкретов из пищевых веществ и промежуточных продуктов клеточного обмена, имеющих в распоряжении желез внутренней секреции, или они содержатся уже в пище и только откладываются в железах». «Только знакомство с такими важными для жизни веществами,—продолжает автор,—как витамины, которые не образуются в самом организме, а должны доставляться ему вместе с пищей, показало, что его синтетические способности не должны чересчур переоцениваться; сходство некоторых авитаминозов с заболеваниями инкреторных желез, например, пеллагры с аддисоновой болезнью, дало некоторым исследователям повод к предположению, не являются ли витамины как бы предварительной ступенью отдельных инкретов или даже самими инкретами, накапливающимися в железах».

За истекшие с тех пор годы вопрос о генетической взаимосвязи витаминов и гормонов неоднократно обсуждался. Ф о г т (7), Ф е р ц а р (8—13), Р а н д у а и Симмонэ (14), А б д е р г а л ь д е н (15—16), М. З а в а д о в с к и й (17), М и ц к е в и ч (18—19), Б у э н (20), К у д р я ш о в (21—27), Р о х л и н а (28, 29) и многие другие в той или иной форме вновь возвращались к этой проблеме.

Р а н д у а н и Симмонэ (14) предложили называть витамины экзогормонами в отличие от эндогормонов, тем самым подчеркивая, что между теми и другими нет существенных признаков отличия. Ту же точку зрения разделял А б д е р г а л ь д е н (16) в 1935 г., считавший, что между витаминами и гормонами нет никакой принципиальной разницы. Он предлагал даже уничтожить термин витамины. С т е п у н в 1936 г. выразил мысль, что «до сего времени грань между витаминами и гормонами проводится лишь на почве различной специализации знания. В будущем, вероятно, специаль-

ность эндокринологов будет расширена и будет заниматься изучением всех «физиологических медикаментов» животного организма — гормонов, тканевых специфических веществ, ферментов и витаминов, т. е. органотерапией в истинном значении этого слова» (30).

Исключительная настойчивость, с которой мысль исследователей обращалась в сторону проблемы о взаимоотношении витаминов и гормонов, обусловлена существованием многих черт сходства между витаминами и гормонами и частой зависимостью продукции последних от притока с пищей первых. Случаи установления общности в местонахождении некоторых витаминов и гормонов как в животном, так и в растительном организмах, наряду с выпадением функции желез внутренней секреции при недостатке витаминов, также давали основание к постановке вопроса о родстве этих веществ.

Уже в самой характеристике понятий «гормон» и «витамин» мы можем установить значительное совпадение. Под термином «гормоны» подразумеваются «продукты некоторых органов, относительно которых было доказано, что они образуют в дифференцированных клетках вещества, влияющие на морфологическое строение организма, физические и химические функции его органов или его психическое состояние» (Тренделенбург, 1931) (31). Характеристику же процесса внутренней секреции мы можем дать словами Винсента (32): «Этот процесс заключается в выработке и выделении известных веществ, физиологически очень активных (сырой материал для их продукции доставляется кровью). Происходит этот процесс в клетках определенного железистого типа; вырабатываемые вещества выделяются не на свободную поверхность, а направляются в ток крови».

Под термином же «витамины», по старому определению Черкеса (1929) (33) «подразумевается группа веществ, безусловно необходимых для нормального течения процессов жизни, находящихся в естественной пище, активных в ничтожных количествах, в отсутствии которых развивается ряд патологических процессов». К этому определению необходимо добавить, что витамины, подобно гормонам, влияют на морфологическое строение организма, физические и химические функции его органов и тканей и его психическое состояние.

Таким образом, сопоставляя характеристику терминов «гормоны» и «витамины», мы находим большое сходство. Основным же признаком различия этих характеристик служит упоминание, что гормоны образуются специфическими клеточными элементами эндокринных желез, а витамины создаются растительными организмами и поступают в животный организм только с пищей.

Но это различие является правилом, из которого есть исключения, приближающие в некоторых случаях характеристику витамина к характеристике гормона настолько, что грань между двумя этими понятиями как бы совершенно исчезает.

Ряд витаминов, как в настоящее время хорошо известно, синтезируется животными тканями, причем в некоторых случаях этот биосинтез совершается полностью (витамины С и Р-Р у некоторых видов животных), в других же случаях для создания молекулы витамина тре-

буется приток или неактивного провитамина (например, превращение каротина в витамин А) или готовых отдельных частей молекулы, из которых синтезируется витамин (например, тиазол и пиримидин превращаются в тиамин в организме голубя).

Как упомянуто выше, поиски генетической взаимосвязи между гормонами и витаминами отчасти были обусловлены тем, что при недостатке витаминов нередко наблюдается выпадение гормональной функции желез внутренней секреции. Приведем некоторые примеры. В 1914 г. Ф у н к и Д у г л а с (4) отметили, что у В-авитаминозных птиц наблюдаются дегенеративные изменения в эндокринных органах. Особое внимание они обратили на зобную железу, так как она, повидимому, испытывала чрезвычайно резкую атрофию. Это наблюдение было неоднократно подтверждено в последующие годы (34—36).

Имеются указания, что при обостренной форме авитаминоза В наблюдаются общие атрофические явления в щитовидной железе, ведущие к явной гипофункции (11, 12, 37—40).

К а с т а л ь д и и М у н т о н и (41) установили, что у всех авитаминозных (В) голубей наступает атрофия щитовидной железы, сопровождающаяся уменьшением коллоидного секрета и объема фолликулов. Эпителий становится кубическим или плоским. В хромофильном коллоиде появляются хромофобные вакуоли. На этой стадии (около 10-го дня опыта) железа все еще находится в состоянии активной деятельности, но к 20-му дню опыта уменьшение коллоида прогрессирует вплоть до его полного исчезновения. Количество фолликулярных островков уменьшается, часть клеток фолликулов дегенерирует.

Кристаллический витамин В₁ может частично предохранять крыс от потери веса тела при скармливании им ткани щитовидной железы (42, 43). Крысы, понизившие вес тела в связи со скармливанием им ткани тиреоидной железы, восстанавливают вес при одновременном введении им витамина В₁ и цельных дрожжей, даже если скармливание ткани железы продолжается (44, 45). При этом авторы наблюдали восстановление нарушенного полового цикла у подопытных животных. Было установлено (46, 47), что в тканях крыс, получающих щитовидную железу, заметно понижаются запасы витамина В₁. Клинические наблюдения (48—50) показали, что применение кристаллического тиамин и дрожжей оказывает благоприятное действие на субъектов, страдающих гипертиреозом.

В экспериментальных исследованиях было установлено, что скармливание щитовидной железы понижает количество гликогена в печени подопытных животных (51, 52) и что выдача комплекса витаминов В предотвращает эту потерю гликогена (53—55). Наблюдающаяся у собак (56) тахикардия при скармливании щитовидной железы в значительной степени снижается исключением из диеты комплекса витаминов В (дрожжей). Инъекция витамина В₁ таким животным, получающим тиреоидную железу, вновь вызывает учащение пульса.

Эндокринная функция половых желез нарушается в случае отсутствия в пище витаминов В. П а р к е с (57) наблюдал полное выключе-

чение полового цикла у самок крыс при авитаминозе В. Инъекция же овариального гормона таким животным вызывала течку. Это показывает, что половой цикл был нарушен не в связи с потерей способности матки и влагалища реагировать на половой гормон, а вследствие прекращения продукции этого гормона яичниками. Гистологическое изучение яичников показало, что они подвергались сильной дегенерации (58).

Наблюдающееся при авитаминозе В нарушение продукции полового гормона яичниками напоминает явление, обусловленное недостаточностью гормона передней доли гипофиза. Если действительно авитаминоз В приводит к выключению продукции гонадотропного гормона гипофиза, то яичник В-авитаминозных самок можно заставить вновь функционировать путем искусственного введения в организм авитаминозных самок недостающего гормона. Марриан и Паркес (58), вводя таким самкам мацерированную ткань гипофиза, получили положительный результат. Ивенс и Симпсон (59) также показали, что выпадение функции передней доли гипофиза при авитаминозе В действительно имеет место. Одна группа крыс была посажена на пищу, очищенную от витамина В. Другая группа животных одного помета с первыми вскармливалась той же пищей, но с добавлением достаточного количества витамина В. Приблизительно через 40 дней у животных первой группы наблюдалась приостановка роста и сильная потеря веса тела. В этот момент молодые животные, воспитанные на естественном полноценном корме, вес тела которых был тождествен весу тела авитаминозных крыс, были убиты одновременно с двумя первыми группами. От всех крыс были взяты гипофизарные железы и пересажены ювенальным самкам. В результате оказалось, что гипофизы от В-авитаминозных животных обладали значительно пониженной способностью вызывать преждевременное половое созревание ювенальных самок как по сравнению с железами животных, вскормленных той же пищей, но с добавлением витамина В, так и по сравнению с железами молодых крыс, воспитанных на естественной полноценной пище.

Следовательно, из результатов опытов Марриана и Паркеса, Ивенса и Симпсона видно, что выпадение функции половой системы самки при авитаминозе В стоит в непосредственной связи с депрессией гормональной функции передней доли гипофиза. К тому же выводу пришли Мур и Самуэльс (60), установившие гипофункцию гипофиза и депрессию функции половой системы самца при авитаминозе В.

Понижение гормональной функции передней доли гипофиза, сходное с вышеописанным, было установлено Масоном и Вольфом (61) у животных, находившихся на голодной диете.

В связи с этим возникает вопрос: нарушается ли функция гипофиза при авитаминозе В непосредственно от недостатка этого комплекса витаминов или же витамины В не имеют специфического отношения к обеспечению гормональной функции этой железы и нарушение ее деятельности, может быть, обуславливается понижением общего тонуса жизнедеятельности организма, как это бывает при простом голодании?

Эксперимент разрешил этот вопрос в пользу неспецифического действия витаминов В на функцию гипофиза (60).

В последние годы была установлена связь витаминов В₁ и В₂ с обменом эстрогенных веществ в организме самки.

Ряд авторов исследовал роль печени в метаболизме эстрогенов. Кусочки печени собаки, крыс и мышей по данным Цондека и Склова (141) и Геллера (142) инактивируют эстрогены *in vitro*. Эксперименты с изолированными органами, проведенные Израэлем и сотрудниками (143), показали, что перфузия эстрогена через сердечно-легочный препарат не приводила к его инаktivации. В то же время пропускание раствора, содержащего эстрон, через печень вело к полному уничтожению его эстрогенной активности.

Бискинд и Марк (144) имплантировали таблетки эстрогена в селезенку кастрированных самок крыс. При этом авторы не могли установить эстрогенного действия до тех пор, пока селезенка находилась в связи с порталной циркуляцией. Когда же селезенка была трансплантирована, и ее венозная кровь поступала непосредственно в общую циркуляцию, эстрогенное действие от имплантированного гормонального препарата полностью проявлялось.

Используя ту же самую технику, Бискинд и Бискинд (145), Бискинд и Железняк (146) показали зависимость между комплексной недостаточностью витаминов В и вызыванием экспериментальной течки при помощи эстрадиола. Бискинд и Бискинд имплантировали таблетки эстрогена в селезенку кастрированных самок крыс, содержащихся на пище, очищенной от витаминов комплекса В. Имплантированный гормон не инаktivировался и вызывал типичный эструс. В то же время кастрированные самки крыс, содержащиеся на полноценной диете, оставались в состоянии аноэструс, несмотря на имплантацию в селезенку эстрогена. Бискинд и Железняк, удалив яичники у подопытных крыс, трансплантировали их в селезенку. Признаки течки наблюдались только у тех крыс, которые не получали комплекс витаминов В, и полностью отсутствовали у животных, питавшихся полноценной пищей.

Последующие эксперименты других авторов (147) показали, что пластинки печени, взятые от крыс, воспитанных на пище, очищенной от рибофлавина и тиамин, не инаktivировали эстрадиол, в отличие от ткани печени, полученной от крыс, воспитанных на той же самой диете, но с добавлением рибофлавина и тиамин.

Понижение инаktivирующего действия ткани печени на эстрадиол было параллельно изменению уровня содержания в печени рибофлавина и тиамин.

Недостаток пиридоксина, пантотеновой кислоты, биотин и витамин А не оказывал никакого влияния на степень инаktivации эстрадиола в тех же самых условиях (147).

Повидимому, рибофлавин и тиамин, являясь компонентами ферментативной окислительной системы в организме, включены в обмен эстрогенов и осуществляют их окислительный распад.

Влияние авитаминоза В на надпочечник было изучено многими исследователями (13, 35, 36, 62—68). При недостатке этой группы витаминов, надпочечник, в отличие от всех других желез внутренней секреции, не подвергается атрофии. Он увеличивается в своих размерах, но относительно повышения продукции адреналина при авитаминозе В имеются разноречивые данные (34—37, 64, 69—71).

В связи с тем, что никотиновая кислота является компонентом кодегидраз I и II (72, 73), было высказано предположение, что человеческая пеллагра и «блэк-тонг» собак являются следствием нарушения механизма тканевого дыхания, в которое вовлекаются нуклеотиды пиридина (74). Однако сравнение *in vitro* тканей нормальных и пораженных «блэк-тонг» собак, показало отсутствие какой-либо разницы в их способности окислять глюкозу или молочную кислоту (75). На основании изучения концентрации козимазы в организме нормальных и лишенных никотиновой кислоты собак Хандлер и Дэнн (76) пришли к выводу, что гибель собак при «блэк-тонг» не может быть объяснена только недостатком козимазы.

Авторы пришли к заключению (77), что при пеллагре, повидимому, наблюдается дисфункция коркового слоя надпочечника. Но характер связи никотиновой кислоты с этим эндокринным органом остается неизвестным.

Значение витамина А для функции эндокринных органов многократно подвергалось изучению (19, 23, 24, 78—84).

Вопрос о влиянии авитаминоза А на щитовидную железу нельзя считать окончательно решенным, так как имеются чрезвычайно разноречивые данные. Большинство авторов или не находило никаких изменений в щитовидной железе при недостатке витамина А или же эти изменения были непостоянны. Мицкевич (19) пришел к выводу, что имеет место гиподисфункция щитовидной железы у А-авитаминозных крыс при одновременной ее гипертрофии. Эйлер (85), Эйлер и Кюссманн (86) пришли к выводу, что действие тироксина на обмен может быть ослаблено одновременным введением в организм витамина А. При ежедневном скормливанні 0,0025 мг каротина подопытные крысы в отличие от контрольных сохранили свой вес, несмотря на ежедневное парентеральное введение 0,05 мг тироксина.

В опытах на кроликах, крысах, голубях и аксолотлях Рохлина и сотрудники (28) подтвердили антагонистическое взаимодействие между каротином и гормоном щитовидной железы.

Вопрос о влиянии недостатка витамина А на гормональную функцию половых желез подвергся тщательному изучению.

Так, Массон (83, 87) отметил, что недостаток витамина А в пище самца ведет к уменьшению размеров семенных пузырьков и простаты. То же явление было установлено Сэмпсоном и Коренчевским (88). Оно специально изучено Буэном и Бухгеймом (82). Буэн содержал самцов крыс на диете, бедной витамином А, и наблюдал у них уменьшение семенных пузырьков и простаты до размеров, типичных для кастрата. Эти изменения, по мнению

автора, были обусловлены прекращением продукции полового гормона в связи с нарушением в межуточной ткани семенников. Автор нашел уменьшение размеров интерстициальных клеток за счет цитоплазмы и некоторые дефекты в хроматине их ядер. Специальная обработка показала отсутствие липоидных включений, характерных для протоплазмы нормальных клеток Лейдига.

Б у э н (20) безуспешно пытался восстановить у трех самцов А-авитаминозных крыс атрофированные семенные пузырьки и простату инъекцией гормона передней доли гипофиза. Автор пришел к выводу, что при авитаминозе А исчезновение π интерстициальных клетках семенника липоидных включений, повидимому, необходимых для синтеза полового гормона самца, является причиной неудачи. Однако это указание на непосредственную зависимость синтеза полового гормона самца от присутствия витамина А в дальнейшем было опровергнуто. Авитаминоз А действительно ведет к значительному уменьшению размеров и веса семенных пузырьков и простаты. Гистологическое изучение этих органов (тест Мура) указывает на понижение продукции полового гормона в организме А-авитаминозных самцов (27, 89). Но несмотря на полный авитаминоз А, когда не удается обнаружить витамин А в организме животных, можно восстановить при помощи пролана размеры и нормальное гистологическое состояние семенных пузырьков и простаты в связи с возобновлением продукции полового гормона.

В опытах К у д р я ш о в а (27, 89) инъекция пролана самцам, находившимся в полном авитаминозе А, как правило, восстанавливала нормальные размеры и функцию семенных пузырьков и простаты.

Из этих данных, кроме того, видно, что вторичные половые органы самца при авитаминозе А не теряют способности реагировать на присутствие полового гормона.

М а с о н и В о л ь ф (61) показали, что содержание гонадотропного гормона в передней доле гипофиза у А-авитаминозных крыс не понижается. К у д р я ш о в (24) установил, что передняя доля гипофиза у А-авитаминозных самок крыс сохраняет свою гормональную функцию. Следовательно, выпадение продукции полового гормона у А-авитаминозных крыс не может быть объяснено отсутствием в их организме гонадотропного гормона гипофиза. Нельзя также допустить, что недостаток гормональной деятельности семенника при авитаминозе А обуславливается существенным нарушением структуры гормонпродуцирующей части половой железы, так как при инъекции пролана семенник способен синтезировать половой гормон. Этот факт указывает также и на то, что витамин А не является субстратом, из которого создается в организме самца половой гормон, так как при полном отсутствии витамина А семенник способен при искусственной стимуляции синтезировать свой гормон. Возможно еще объяснить выпадение гормональной функции семенника при недостатке витамина А повышением порога раздражимости клеточных элементов, продуцирующих гормон. При наличии гипофизарного гормона и сохранности продуцирующей гормон части семенника, он все же гормона не дает.

Только искусственное повышение концентрации веществ, стимулирующих гормональную деятельность семенника, приводит к положительному эффекту (89).

Особое внимание необходимо уделить роли витамина D в функции паращитовидных желез. Тесная зависимость состояния и функции паратиреоидных желез от притока в организм витамина D была отмечена многими авторами (91—122).

В 1925 г. Д о й л (109) установил, что паратиреоидные железы цыплят сильно увеличиваются в своих размерах при заболевании птиц рахитом. Он нашел, что железы подвергаются гиперплазии и дегенеративным изменениям (110).

Н о н и д е з и Г у д э й л (96) подтвердили это наблюдение, показав, что у цыплят, воспитанных на основном рационе, очищенном от витамина D, и защищенных от влияния ультрафиолетового света, паращитовидные железы по весу в 2—3 раза больше, чем железы цыплят, питающихся той же пищей с добавлением рыбьего жира или освещающихся ультрафиолетовым светом.

Гистологическое изучение дало возможность авторам подробно описать процесс изменения этих желез.

Процесс этот гистологически распадается на две фазы. В первой фазе паратиреоидные железы отличаются от нормальных значительным увеличением числа клеток и их размеров, а также присутствием обильного количества митозов. В этой фазе нет никаких признаков выпадения секреции гормона. Паренхима функционирует нормально, клетки увеличены в своих размерах и числе; есть основание предполагать, что их продукция секрета выше, чем в нормальных железах. Эта повышенная активность носит, повидимому, компенсаторный характер. Очевидно, таким путем организм пытается поднять содержание кальция в крови, которое несколько падает при недостатке витамина D (123, 124). Но эта усиленная деятельность желез может продолжаться только ограниченное время, по окончании которого паренхима претерпевает регрессивные изменения, ведущие к некоторому уменьшению размеров и сильному понижению секреторной активности желез. Это вторая стадия, стадия регрессии, прежде всего характеризуется сжатием или сморщиванием эпителиальных тяжей паренхимы. Этот процесс чрезвычайно варьирует и во многих случаях ведет к дегенерации железистых клеток, сопровождающейся гиперплазией стромы.

Х и д ж и н с и Ш е р д (90, 91, 125) подтвердили эти наблюдения и показали, что лучи солнца, пропущенные через голубой и янтарный фильтры, полностью теряют свою активность, и только ультрафиолетовые лучи способны предотвратить проявление изменений в паратиреоидных железах цыплят, не получающих с пищей витамина D.

Из приведенных выше примеров видна тесная зависимость функции паратиреоидных желез от наличия витамина D. Известно, что выключение эндокринной функции паращитовидных желез ведет к тетании, которая может быть смягчена повышением содержания кальция в крови (126, 127, 128). В а д е (108) показал, что скормливание рыбьего жира перед удалением паращитовидных желез смягчает симптомы и

сохраняет на более продолжительный срок жизнь оперированным животным, но не предотвращает падения уровня содержания кальция в крови.

Хесс, Вайншток и Ривкин (129, 130) вызвали латентную тетанию у обезьян при помощи бедной кальцием диеты, сопровождающуюся падением содержания кальция в крови до $6 \text{ мг-}\%$. Дача большого количества освещенного эргостерина (витамина D) повысила содержание кальция до $11 \text{ мг-}\%$. Они нашли, что после тиреопаратиреоидэктомии уровень кальция в крови не может быть поднят выше $7 \text{ мг-}\%$. Однако очень большие дозы освещенного эргостерина (от 400 до 800 раз больше терапевтической дозы) могут вызывать гиперкальциемию даже в отсутствии паратиреоидных желез (130).

Паппенгеймер (79) пытался изучить действие витамина D в отсутствии паращитовидных желез и тимуса, в котором (у крыс) часто имеются участки паратиреоидной ткани. Молодые крысы с весом тела от 20 до 40 г подвергались операции. Под опыт брались только те животные, у которых железы были удалены полностью. Крысы были помещены на рахитогенную диету, бедную фосфором и очень богатую кальцием (с целью предотвращения тетании). Витамин D вводился или в виде рыбьего жира, или раствора освещенного эргостерина в оливковом масле. В результате автор пришел к выводу, что рыбий жир и освещенный эргостерин в терапевтических дозах оказывают антирахитическое действие при полном отсутствии паратиреоидных желез или тимуса, или обоих вместе.

Другими словами, антирахитическое действие витамина D осуществляется в организме независимо от наличия или отсутствия паратиреоидных желез, имеющих отношение к кальциевому обмену.

Непрерывное введение облученного эргостерина устраняет не только резкое падение веса тела паратиреоидэктомизированных крыс на диете, бедной кальцием, но и защищает их от проявления тетании. Вес тела и уровень содержания кальция в крови соответствующими дозировками витамина D можно поддерживать на нормальном уровне в течение месяцев (112).

Гипотеза, впервые высказанная Гринвальдом (131), о продукции паратиреоидными железами вещества, которое способствует растворению в крови кальциевых солей, была позже дополнена предположением, что витамин D стимулирует продукцию этого вещества (132). Повидимому, эта точка зрения не верна, так как удается повысить содержание кальция в крови введением больших доз витамина D в отсутствии паратиреоидных желез. Морган и Гаррисон (95) проводили работы на собаках и установили, что одновременная инъекция паратиреоидного экстракта и витамина D ведет к ненормально высокому подъему содержания кальция в крови даже при наличии симптомов рахита, в то время как введение только одного экстракта из паратиреоидных желез в той же дозировке вызывает только слабое повышение уровня содержания кальция в крови, а не резкую гиперкальциемию, ведущую к гибели животных.

В связи с этим можно предполагать, что витамин D обостряет восприимчивость организма к действию паратиреоидного гормона.

Из приведенных выше примеров видно, что к обмену кальция в организме животных имеет отношение и гормон паратиреоидных желез и витамин D. Тот и другой вызывают своим присутствием в организме повышение уровня содержания кальция в крови. Отсутствие гормона ведет к тетании, отсутствие витамина — к рахиту. Рахит может быть излечен или развитие его может быть предотвращено витамином D в отсутствии железистой ткани паращитовидных желез и, наоборот, тетания предотвращается у паратиреоидэктомированных животных действием гормона этих желез в отсутствии витамина D (при рахите).

Эти факты говорят в пользу того, что витамин D и функция паратиреоидных желез непосредственно не связаны друг с другом и что изменения в паратиреоидах при недостатке витамина D, вероятно, являются вторичными, возникающими на базе еще не изученных нарушений в обмене веществ.

Витамин D представляет собой продукт фотохимического превращения эргостерина. Паратиреоидный гормон дает ксантопротеиновую реакцию, а также реакцию с миллоновым реактивом, благодаря содержанию в нем 14,5 % азота (99, 133—136). В отличие от витамина D гормон паратиреоидных желез не растворим в эфире и других органических растворителях и чрезвычайно быстро разрушается от кратковременного облучения ультрафиолетовым светом (137—140).

После того, как было установлено, что цынга является авитаминозом, который можно вызвать и у лабораторных животных (у морской свинки), вскоре было найдено, что этот авитаминоз присущ только некоторым видам позвоночных животных. Особенно чувствительными к нему оказались человек, обезьяны и морская свинка, в то время как многочисленные другие виды млекопитающих животных и птицы никогда им не заболевают. Поэтому авитаминоз C в лабораторных условиях изучался преимущественно на морских свинках. В связи с этим данные о влиянии недостатка витамина C на эндокринные железы были получены главным образом на морских свинках. У этого вида животных при заболевании цынгой наблюдаются атрофические изменения в коре (148) и в мозговой зоне надпочечников, сопровождающиеся уменьшением содержания адреналина (70, 148, 149, 150). Было установлено также, что недостаток витамина C стывается и на состоянии щитовидной железы, причем хроническая цынга ведет к наиболее резким изменениям, повидимому, связанным с проявлением гипофункции (151). Удаление щитовидной железы ведет к обострению реакции животных на отсутствие витамина C; с другой стороны, кормление железой, повидимому, облегчает течение экспериментальной цынги (152, 153). Авитаминоз C ведет к дегенерации половых желез самца, которая аналогична дегенерации, возникающей на почве общего голодания (83, 154), а у самок к нарушению процесса беременности (155).

Эти материалы чрезвычайно напоминают некоторые данные, полученные при изучении других авитаминозов, и также мало говорят за непосредственную взаимосвязь витаминов и гормонов.

Вопрос о взаимоотношении витаминов и гормонов приобрел особую остроту после открытия витамина Е. На первых этапах изучения витамина Е казалось, что его назначение узко специфично и направлено только к обеспечению функции размножения животных. Это обстоятельство привело многих авторов к мысли, что субстратом, обеспечивающим продукцию половых гормонов, является витамин Е. Был высказан ряд гипотез о взаимосвязи овариального гормона или полового гормона самца с витамином Е, к обоснованию которых были привлечены экспериментальные данные (см. стр. 369—373). Однако накопленные факты заставили все же признать, что между витамином Е и половыми гормонами, так же как и гонадотропным гормоном передней доли гипофиза не существует никакой генетической преемственности. Как у самца, так и у самки биосинтез перечисленных выше гормонов может совершаться при отсутствии в организме витамина Е (156). Химическая же структура этого витамина ничего общего не имеет с химическим строением половых гормонов.

Из приведенных выше примеров видно, что многие попытки найти непосредственную преемственную связь между витаминами и гормонами потерпели неудачу. В тех случаях, когда такая связь устанавливалась, последующий более строгий анализ показывал несостоятельность сделанных выводов. Действительно, мы не имеем ни одного достоверного факта, который бы говорил в пользу предположения, что витамины являются прогормонами, на базе которых создаются гормоны, или что витамины являются готовыми гормонами, содержащимися в пище и лишь только конденсирующимися в железах внутренней секреции. Наблюдающееся выпадение функции желез внутренней секреции при авитаминозах, очевидно, представляет собою явление вторичного порядка, возникающее вследствие того или иного нарушения обмена веществ в организме. Однако биологическое изучение витаминов проводилось сравнительно на ничтожном количестве видов животных и мы не можем полностью экстраполировать полученные данные на все виды птиц и млекопитающих животных. Возможно, что более широкие, в этом отношении, сравнительно-физиологические эксперименты могут дать нам новые факты.

Как упоминалось выше, на недостаток в диете витамина С реагирует только ограниченное число видов млекопитающих животных (морская свинка, обезьяна) и человек. Другие же виды млекопитающих животных, подобно птицам, обеспечивают потребности в аскорбиновой кислоте при помощи биосинтеза витамина С в собственных тканях.

Таким образом, аскорбиновая кислота в отношении организма морских свинок, обезьян и человека является типичным витамином, а для других многочисленных форм животных она, по характеру своего происхождения, может быть названа гормоном, синтезирующимся клеточными элементами животного организма.

За последние годы получен новый материал, показывающий, что аскорбиновая кислота является не единственным веществом, занимающим промежуточное положение между гормонами и витаминами.

К той же категории, повидимому, относится никотиновая кислота, в постоянном притоке которой остро нуждаются многочисленные виды животных и человек (см. стр. 132—136). Однако крысы способны осуществлять биосинтез ниацина (витамина Р-Р). Об этом свидетельствует ряд следующих фактов. При содержании крыс в продолжение значительного срока времени на пище, очищенной от ниацина, в их моче (и отчасти в кале) постоянно присутствует значительное количество никотиновой кислоты. При изучении тканей таких животных было обнаружено, что никотиновая кислота в обычной концентрации сохраняется в крови, печени и мышцах (157—159).

Выделение никотиновой кислоты из организма таких подопытных крыс совершается преимущественно через почки, а не с калом, что является косвенным доказательством в пользу того, что синтез никотиновой кислоты происходит в тканях тела крысы, а не в кишечнике, за счет бактериальной флоры (160). Есть основание предполагать, что биосинтез ниацина совершается в надпочечниках, так как полное удаление этих желез внутренней секреции ведет к пеллагроподобному поражению кожи, при условии полного отсутствия ниацина в диете подопытных животных. Эта пеллагра крыс может быть предотвращена или излечена выдачей амида никотиновой кислоты (161). Следовательно, витамин Р-Р у крыс синтезируется в железе внутренней секреции, и для этого вида животных является типичным гормоном. Никотиновая кислота была найдена в желтке оплодотворенных яиц курицы в количестве в среднем около 19 гамм и в белке в среднем около 61 гаммы (162). До 11-го дня инкубации не было обнаружено изменения концентрации этого вещества в яйце, но после 16-дневного развития эмбриона уровень содержания никотиновой кислоты в яйце был найден повысившимся до 470 гамм. В теле цыплят, взятых непосредственно после вылупления, было обнаружено в среднем до 820 гамм ниацина, т. е. в десять раз больше первоначального запаса, отложенного в оплодотворенном яйце.

Перечисленные факты свидетельствуют о наличии биосинтеза витамина Р-Р на эмбриональных стадиях развития курицы. Однако, с какого-то момента постэмбрионального периода развития эта способность синтезировать никотиновую кислоту у цыпленка теряется. Было показано, что воспитание цыплят на синтетическом рационе, содержащем все известные витамины, но очищенном от ниацина, приводит к депрессии роста и развитию типичного пеллагроподобного заболевания (163). Проявление этих симптомов успешно предотвращалось введением в диету никотиновой кислоты или некоторых ее производных (164).

Следовательно, на второй половине эмбрионального периода развития никотиновая кислота в организме курицы является гормоном, с переходом же в постэмбриональный период развития этот гормон становится типичным витамином.

Примером, несколько иного порядка, могут служить факты, полученные в процессе изучения конверсии каротина в витамин А. Хорошо известно, что β -каротин и ряд других каротиноидов, содержащих

в своей структуре β -иононовое кольцо, способны превращаться в организме животных в витамин А (см. стр. 277). Эта конверсия, повидимому, осуществляется в печени. Следовательно, печень, при поступлении в нее неактивного каротина, продуцирует биологически активное вещество — витамин А, т. е. совершается процесс, до известной степени сходный с внутренней секрецией. Однако это явление не имеет места у хищных животных, в частности у кошек (165), для которых витамин А является только витамином, в узком понимании этого термина.

Превалирующее большинство животных форм требует поступления с пищей витамина B_1 и не может синтезировать его даже из готовых частей молекулы — пиримидина и тиазола. В то же время в организме некоторых видов птиц, в частности голубя, происходит превращение притекающих извне пиримидина и тиазола в молекулу тиамина (166), и таким путем голубь может обеспечить свои потребности в витамине B_1 . Это явление по своему характеру еще далее стоит от процесса внутренней секреции, чем конверсия каротина в витамин А в печени.

Из перечисленных выше примеров следует, что до настоящего времени не существует достаточно проверенных фактов, которые бы свидетельствовали о непосредственном переходе поступающих в организм животных витаминов в гормоны. Известные витамины не являются ни прогормонами, ни готовыми гормонами, конденсирующимися в железах внутренней секреции. Однако у некоторых видов животных отдельные витамины синтезируются, и эта продукция витаминов животными клетками иногда близка по своему характеру к процессу внутренней секреции гормонов (например, продукция надпочечниками крыс никотиновой кислоты). В других же случаях образование витаминов в животном организме ничего общего не имеет с процессом внутренней секреции (например, превращение тиазола и пиримидина в тиамин в организме голубя или переход в коже 7-дегидро-холестерина в витамин D под влиянием ультрафиолетовых лучей).

Наши представления об источниках витаминов связаны с растениями, которые синтезируют всю эту группу биологически активных веществ. Но растения способны синтезировать и некоторые гормоны, присущие позвоночным животным.

Половой гормон самца или близкое к нему вещество, фолликулин, и вещество, близкое по своему физиологическому действию к гормону передней доли гипофиза или пролану, были добыты из растений (167—175).

Таким образом, синтез гормонов или сходных с ними веществ не является монополией животных клеток, так же как синтез витаминов — монополией растительных клеток. В связи с этим, классические понятия «внутренняя секреция» и «гормоны», приложимые лишь только к животному организму, отрываются от действительности. Со времени исследований Старлинга, определившего точное понятие гормона, не произошло какой-либо существенной эволюции в этом определении и под гормонами до сих пор понимаются вещества, вырабатываемые определенными видами клеток (желез внутренней секреции), оказываю-

щие свое специфическое действие на ткани, органы и организм в целом (в очень малых количествах).

С одной стороны, это нечеткость в определении понятия гормона, с другой — открытие синтеза некоторых витаминов в организме животных независимо от поступления их с пищей, как бы стирают грани в наших общих представлениях о гормонах и витаминах. Однако расшифровка механизма биологического действия некоторых витаминов, по крайней мере водорастворимой группы, показывает, что они непосредственно связаны с ферментами и являются составной частью коферментов. Например, кокарбоксилаза является пирофосфорным эфиром тиамин (176), кодегидазы I и II содержат в себе никотиновую кислоту (72, 73), рибофлавин является составной частью двух коферментов — рибофлавин-моноклеотида и рибофлавин-аденин-динуклеотида (177, 178). Следовательно, по механизму своего биологического действия по крайней мере перечисленные витамины не могут быть отождествлены с гормонами. К тому же выводу приводит нас химическая природа многих, уже изученных в этом отношении витаминов. Ни один из витаминов в химическом отношении не тождественен известным гормонам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Funk, C., J. Physiol. 44, 50, 1912; 45, 75, 1912.
2. Funk, C., Die Vitamine, Wiesbaden, 1914.
3. Funk, C., J. Physiol. 45, 489, 1913.
4. Funk, C., Biochem. Bull. 4, 304, 1915.
5. Funk, C. and Douglas, M., J. Physiol. 47, 475, 1914.
6. Weil, A., Внутренняя секреция, перевод Лызловой, Берлин, 1923.
7. Vogt, E., Münch. med. Wochschr. 74, 2125, 1927.
8. Verzar, F., Arch. Physiol. (Pflügers), 227, 499, 1931.
9. Verzar, F., Magyar Orvosi Arch. 32, 273, 1931, по Chem. Abstr. 26, 1013, 1932.
10. Verzar, F., Schweiz. med. Wochschr. 62, 57, 1932.
11. Verzar, F. und Vasarhelyi, E., Arch. Physiol. (Pflügers), 206, 1924.
12. Verzar, F. und Zih, Klin. Wochschr. 22, 1031, 1928.
13. Verzar, F. und Peter, Arch. Physiol. (Pflügers), 206, 1924.
14. Randoïn L. et Simonnet, H., Bull. Soc. Chim. Biol. 10, 745, 1928.
15. Abderhalden, E., Lehrbuch der physiol. Chem. 1931.
16. Abderhalden, E., Труды по динамике развития (Москва) 10, 23; 27, 1935.
17. Завадовский, М. М. Динамика развития организма, Медгиз, 1931.
18. Мицкевич, М., Успехи современной биологии, 2, 86, 1934.
19. Mitzkewitsch, M. S., Arch. Exp. Pathol. u. Pharm. 174, 339, 1934.
20. Bouin, P., Труды по динамике развития (Москва), 10, 17, 1935.
21. Kudrjaschov, B. A., Endokrinologie, 7, 91, 1930.
22. Кудряшов, Б. А., Труды по динамике развития (Москва), 6, 29, 1931.
23. Kudrjaschov, B. A., Arch. Exp. Pathol. u. Pharm. 178, 295, 1935.
24. Кудряшов, Б. А., Бюлл. Общ. Испыт. Природы, отд. Биол. (Москва), 44, 46, 1935.
25. Кудряшов, Б. А., Труды по динамике развития, 10, 35, 1935.
26. Кудряшов, Б. А., Бюлл. Эксп., Биол. ■ Мед. т. I, вып. 6, 1936.

27. Кудряшов Б. А., Бюлл. Эксп. Биол. и Мед. т. I, вып. 5, 1936.
28. Рохлина М. Л., Соколова П. В. и Тереза С. И., Труды Всесоюзной Конф. по витаминам, изд. Ак. Наук, ст. 49, 1940; Рохлина М. Л. и Бодрова А. А., Докл. Акад. Наук СССР, 33, 172, 1941.
29. Рохлина М. Л., III Всесоюзная витаминная конференция, Тезисы докладов и сообщений, 1944.
30. Шерешевский, Румянцев А. В. и Степпун О. А. Основы эндокринологии, Биомедгиз, 1936.
31. Trendelenburg, P., Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie, 1929. Русский перевод, Медгиз, 1932.
32. Винцент, Внутренняя секреция. Научно-Хим. изд-во, Ленинград, 1928.
33. Черкес Л. А., Витамины и авитаминозы. ГИЗ, 1929.
34. McCarrison R., Ind. J. Med. Research, 6, 275, 1919.
35. McCarrison R., Ind. J. Med. Research, 7, 188, 1919.
36. McCarrison R., Brit. Med. J. 3111, 236, 1920.
37. McCarrison R., Studies in deficiency disease, London, 1921.
38. Randoïn L. et Simonnet, H., Les données et lois inconnues du problème alimentaire. I. Les problèmes de l'alimentation. II. La question des vitamines, Paris, 1927.
39. Затворницкая и Зимницкий В. Казанский Мед. Журнал., 5, 500, 1927.
40. Palladin A., Utewski A., and Ferdmann D., Biochem. Z., 198, 402, 1928.
41. Castaldi L. und Muntioni E., Труды по динамике развития, (Москва) 10, 31, 1935.
42. Sure B. and Buchanan K. S., J. Nutrition, 13, 547, 1934.
43. Sure B. and Wilkins R. W., Ann. Int. Med. 11, 104, 1937.
44. Drill V. A., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 39, 313, 1938.
45. Drill V. A. and Sherwood C. R., Am. J. Physiol. 124, 683, 1938.
46. Drill V. A., Am. J. Physiol. 122, 486, 1938.
47. Peters R. A. and Rossiter R. J., Biochem. J. 33, 1140, 1939.
48. Frazier W. D. and Ravdin I. S., Surgery, 4, 680, 1938.
49. Means J. H., Hertz S. and Lerman J., Ann. Int. Med. 11, 429, 1937.
50. Scutino L., Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim. 14, 563, 1939.
51. Cramer W. and Krause R. A., Proc. Roy. Soc. Lond., B, 86, 550, 1913.
52. Parhon M., J. physiol. et pathol. Gen. 15, 75, 1913.
53. Abelin J., Knochel, M. und Spichtin W., Biochem. Z. 228, 189, 1930.
54. Abelin J., Biochem. Z. 228, 165, 1930.
55. Drill V. A., J. Nutrition, 14, 335, 1937.
56. Drill V. A. and Hays H. W., Am. J. Physiol. 136, 762, 1942.
57. Parkes A. S., Quart. J. Exp. Physiol. 18, 397, 1928.
58. Marrian G. F. and Parkes A. S., Proc. Roy. Soc. London, B., 105, 248, 1929.
59. Evans H. M. and Simpson, M. E., Anat. Rec. 55, 216, 1930.
60. Moore C. R. and Samuels, L. T. Am. J. Physiol. 96, 278, 1930.
61. Mason K. E. and Wolfe J. M., Anat. Rec. 45, 232, 1930.
62. v. Beznak A., Biochem. Z. 141, 1, 1923.
63. Blumenfeld C. M., Anat. Rec. 42, 45, 1929.
64. Kelleway C. H., Proc. Roy. Soc. London, B., 92, 6, 1921.
65. Hogan A. G., Shrewsburg C. L. and Kempster H. L., Missouri Agr. Exp. Sta. Univ. Bull. 122, 1929.
66. Lasowsky J. M. und Zimnitsky W. S., Arch. Pathol. Anat. und Physiol. 262, 102, 1926.
67. Schmitz E. und Pollack H. J. Biochem. Z. 195, 428, 1928.
68. Schmitz E. und Reiss M., Biochem. Z. 183, 328, 1916.
69. McCarrison R., N. Y. Med. J. 115, 309, 1929.

70. McCarrison R., Brit. Med. J. 3238, 101, 1923.
71. Korenchevsky V., J. Path. and Bact. 26, 382, 1923.
72. Warburg O. und Christian W., Biochem. Z. 275, 464, 1935.
73. Von Euler H., Albers H. und Schlenk F., Z. Physiol. Chem. 237, 1, 1935.
74. Stannus H. S., Lancet, 1, 352, 1940.
75. Kohn H. I., Klein J. R. and Dann W. J., Biochem. J. 33, 1432, 1939.
76. Dann W. J. and Handler P., J. Nutrition, 22, 409, 1941.
77. Handler P. and Dann W. J., J. Biol. Chem. 145, 145, 1942.
78. Gross, L., Biochem. J. 17, 596, 1923.
79. Parkes A. S. and Drummond J. C., Brit. J. Exp. Biol. 3, 251, 1926.
80. Evans H. M. and Bishop K. S., Anat. Rec. 25, 129, 1923.
81. Coward K. H., Morgan B. G. E. and Dyer F. J., J. Physiol. 69, 349, 1930.
82. Bouin P. et Buchheim, C. R. Acad. Sci. Paris., 196, 1448, 1933.
83. Mason K. E., Am. J. Anat. 52, 153, 1933.
84. Mason K. E., Am. J. Anat. 57, 303, 1935.
85. v. Euler H., Ergebn. Physiol. 34, 1932.
86. v. Euler H. und Klusman E., Z. Physiol. Chem. 213, 21, 1932.
87. Mason K. E., J. Exp. Zool. 55, 101, 1930.
88. Sampson M. M. and Korenshevsky V., Biochem. J. 24, 1322, 1932.
89. Кудряшов Б. А., Труды по динамике развития, (Москва) 11, 257, 1939.
90. Higgins G. M. and Sheard C., Science. 67, 536, 1928.
91. Higgins G. M. and Sheard C., Am. J. Physiol. 85, 299, 1928.
92. Sheard C., Higgins G. M. and Foster W. Z., Am. J. Physiol. 94, 84, 1930.
93. Sheard C. and Higgins G. M., Am. J. Physiol. 85, 290, 1928.
94. Korenchevsky V. J., Pathol. and Bact. 26, 207; 222, 1922.
95. Morgan A. F. and Garrison E. A., J. Biol. Chem. 85, 687, 1930.
96. Nonidez J. F. and Goodale H. D., Am. J. Anat. 38, 319, 1927.
97. Pappenheimer A. M. and Minor J., J. Med. Research., 42, 391, 1921.
98. Grant J. H. B. and Gates F. L., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 21, 230, 1924; 22, 315, 1925.
99. Collip J. B. and Clark E. P., J. Biol. Chem. 66, 133, 1925.
100. Greenvald I. and Gross J., J. Biol. Chem. 82, 505, 1929.
101. Greenvald I. and Gross J., J. Biol. Chem., 66, 185; 201; 217, 1925.
102. Greenvald I. and Gross J., J. Biol. Chem. 68, 325, 1926.
103. Brougher J. C., Am. J. Physiol. 86, 538, 1928.
104. Brougher J. C., Am. J. Physiol. 87, 221, 1928.
105. Asher D. W. and Jones J. H., J. Biol. Chem. 100, 343, 1933.
106. Jones J. H., J. Biol. Chem. 100, 343, 1933.
107. Hess A. F., Lewis J. M. and Rivkin H., J. Am. Med. Ass. 93, 661, 129; 94, 1885, 1930.
108. Wade P. A., Am. J. Med. Sci. 177, 790, 1929.
109. Doyle L. P., Science, 61, 118, 1925.
110. Doyle L. P., Poultry Sci., 4, 146, 1925.
111. Shelling D. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 28, 303, 1930.
112. Shelling D. H., J. Biol. Chem., 96, 215, 1932.
113. Pappenheimer A. M., J. Exp. Med., 52, 805, 1930.
114. Urechia C. J. et Popovicin G., C. R. Soc. Biol. Paris. 98, 405, 1925.
115. Demole W. und Christ A., Arch. Exp. Pathol. und Pharmak. 146, 361, 1929.
116. Demole W. und Fromherz, Arch. Exp. Pathol. und Pharmak., 146, 347, 1929.

117. Comel M., Arch. di Fisiol. 29, 123, 1930.
118. Spies J. W., Proc. Soc. Exp. Biol. und Med., 28, 527, 1931.
119. Lesnè E., J. Physiol. et Pathol. Gén. 29, 742, 1931.
120. Cheymol J. et Quinquand A., J. Pharm., 16, 190, 1932.
121. v. Spreter T., Zschr. Exp. Med., 85, 19, 1932.
122. Jones J. H., J. Biol. Chem. 100, 343, 1933. Asher D. W. and Jones J. H. J. Biol. Chem., 100, 333, 1933.
123. Steenbock H., Hart E. B., Jones J. H. and Black A., J. Biol. Chem., 58, 59, 1923.
124. Hughes J. S., Payne L. F. and Latshaw W. L., Poul. Sci., 4, 151, 1925.
125. Sheard C., Higgins G. M. and Foster W. Z., Am. J. Physiol., 94, 84, 1930.
126. McCallum W. G. and Voegtlin C., J. Exp. Med. 11, 118., 1908.
127. McCallum W. G., Voegtlin C. and Vogel K. M., J. Exp. Med., 18, 618, 1913.
128. Hastings A. B. and Murray H. A., J. Biol. Chem., 46, 233, 1921.
129. Hess A., Weinstock M. and Rivkin H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 26, 555, 1929.
130. Hess A., Weinstock M. and Rivkin H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 27, 298, 1930.
131. Greenwald I., J. Biol. Chem. 67, 1, 1926.
132. Greenwald I. and Gross J., J. Biol. Chem. 82, 505, 1929.
133. Collip J. B., J. Biol. Chem., 63, 395, 1925.
134. Collip J. B., Medicine, 5, 1, 1926.
135. Collip J. B., Hdb. biol. Arb. Meth., Abt. V, T. 3. B. 669, 1928.
136. Collip J. B. and Clark E. P. J. Biol. Chem., 64, 485, 1925; 66, 133, 1925.
137. Tweedy W. R., J. Biol. Chem., 88, 649, 1930.
138. Tweedy W. R. and Smullen J. J., J. Biol. Chem., 92, LV, 1931.
139. Tweedy W. R. and Torigoe M., J. Biol. Chem., 97, XLVIII, 1932.
140. Tweedy W. R. and Torigoe M., J. Biol. Chem., 99, 155, 1933.
141. Zondek B. and Sklow I., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 46, 276, 1941.
142. Heller C. G., Endocrinology, 26, 619, 1940.
143. Israel L. L., Meranze D. R. and Johnston C. G., Am. J. Med. Sci., 194, 835, 1937.
144. Biskind G. R. and Mark L., Bull. Johns Hopkins Hosp., 65, 212, 1939.
145. Biskind M. S. and Biskind G. R., Science, 94, 462, 1941; Endocrinology, 31, 109, 1942.
146. Biskind M. S. and Shelesnyak M. C., Endocrinology, 30, 819, 1942.
147. Singer H. O., Kensler C. J., Taylor H. C. Jr., Rhoads C. P. and Unna K., J. Biol. Chem., 154, 79, 1944.
148. Rondoni P. and Montagnani M., Speriment, 69, 659, 1915.
149. Mouriquand G. et Leulier A., C. R. Acad. Sci. (Paris) 181, 434, 1925.
150. Randoïn L. et Michaux A., C. R. Acad. Sci. (Paris.) 183, 1055, 1926.
151. Harris K. D. and Smith E. A., Am. J. Physiol., 84, 599, 1928.
152. Abderhalden E., Arch. Physiol. (Pflug.), 198, 164, 1923.
153. Nobel E. und Wagner R., Z. ges. exp. Med., 38, 181, 1923.
154. Lindsay B. and Medes G., Am. J. Anat., 37, 213, 1926.
155. Mouriquand G., Gillet et Couer., C. R. Soc. Biol., (Paris) 119, 1230, 1935.
156. Кудряшов Б. А., Уч. записки Моск. Гос. У-та, 32, 1, 1940.
157. Shourie K. L. and Swaminathan M., Indian J. Med. Research, 27, 679, 1940.
158. Dann W. J. and Kohn H. I., J. Biol. Chem., 136, 435, 1940.

159. Dann W. J., J., Biol. Chem., 141, 803, 1941.
160. Hüff J. M. and Perlzweig W. A., J. Biol. Chem., 142, 401, 1942.
161. Laszt L., Z. Vitaminforsch., 11, 76, 1941.
162. Dann W. J. and Handler P., J. Biol. Chem., 140, 935, 1941.
163. Briggs G. M., Mills R. C., Elvehjem C. A. and Hart E. B., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 51, 59, 1942.
164. Briggs G. M., Jr., Luckey T. D., Teply L. J., Elvehjem C. A. and Hart E. B., J. Biol. Chem., 148, 517, 1943.
165. Rea J. L. und Drummond J. C., Z. Vitaminforsch., 1, 177, 1932.
166. Abderhalden E. und Abderhalden R., Arch. Physiol. (Pflug). 240, 746, 1938.
167. Fellner O. O., Wien. Klin. Wochschr., 39, 1236, 1926.
168. Dohrn M., Faure W., Poll H., und Blotevogel W., Med. Klin., 22, 1417, 1926; Bütenandt A., Schoeller W. Dohrn M. und Hohlweg, W., Naturwissensch. 28, 532, 1940.
169. Loewe S., Lange F. und Spohr E., Biochem. Z., 180, I. 1924.
170. Glimm E. und Wadehn F., Biochem., Z., 197, H. 4—6, 1928.
171. Bütenandt A. und Jacoby H., Naturwissensch., 1933, H. 4,
172. Peissachovitsch I. M., Rev. Franc. Endocrinol., 12, 205, 1934. Врач. дело (Харьков), № 11, 1933.
173. Friedman M. H. and Friedman G. S., Am. J. Physiol., 125, 486, 1939.
174. Friedman M. H. and Mitchell J. W., Endocrinology, 29, 172, 1941.
175. Borasky R. and Bradburg J. T., Am. J. Physiol., 137, 637, 1942.
176. Lohmann K. und Schuster P., Biochem. Z., 294, 188, 1937.
177. Banga I. und Szent-Györgyi A., Biochem. Z., 246, 203, 1932; Kuhn F., Rudy H. und Weygand R. Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch., 69, 1543 1936.
178. Warburg O. und Christian W., Biochem. Z., 298, 150; 368, 1938; Warburg O., Christian W. und Friese A., Biochem. Z., 295, 261, 938; 297, 417, 1938; 298, 150, 1938.

ЗНАЧЕНИЕ ВИТА

Материал, приве
то от присутстви
биологических пр
еского порядка.

Нет необходим
или гиповитамино
организм из нор
естественный ход
функций. Особый
женный вопрос о
гиповитамино
при снабжении е
скими дозами ви
трети, половине
при таких услов
ноты все потен
ности организма
теоретически воз
организмов?

Повидимому,
ответ.

В процессе
критических пер
организма на н
Процесс развити
ской и женской
жизни, до оплодот
субою, до извест
процесс развити
среды, но главн
в ней запасами

ГЛАВА XXIII

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНОВ В ПРОЦЕССЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА

Материал, приведенный в предшествующих главах, свидетельствует, что от присутствия в организме витаминов зависит судьба многих биологических процессов как биохимического, так и морфогенетического порядка.

Нет необходимости вновь упоминать об явлениях авитаминозов или гиповитаминозов, которые в короткие сроки времени выводят организм из нормального физиологического состояния, нарушая естественный ход его многочисленных и разнообразных жизненных функций. Особый интерес имеет другой, еще чрезвычайно мало изученный вопрос о влиянии на жизненный цикл организма длительного субгиповитаминоза, т. е. того состояния, которое создается в организме при снабжении его не оптимальными, а минимальными физиологическими дозами витаминов в течение срока времени, равного четверти, трети, половине или даже всему жизненному циклу особи. Могут ли при таких условиях ограниченного витаминного питания быть достигнуты все потенциальные возможности в развитии и жизнедеятельности организма? Будет ли долговечность, при этих условиях, равна теоретически возможному пределу жизни, присущему данному виду организмов?

Повидимому, на эти вопросы мы должны будем дать отрицательный ответ.

В процессе индивидуального развития наблюдается несколько критических периодов, в течение которых повышена степень реакции организма на недостаточность притока того или иного витамина. Процесс развития индивида начинается с момента слияния ядер мужской и женской половых клеток. У млекопитающих животных и человека оплодотворенное в фаллопиевых трубах яйцо представляет собою, до известной степени, изолированную биологическую систему, процесс развития которой хотя и находится в зависимости от внешней среды, но главным образом обеспечивается заранее заготовленными в ней запасами пластических и энергетических веществ. Однако этот запас крайне ограничен и достаточен только на несколько дней жизни зародыша.

С момента имплантации, обеспечивающей приток питательных веществ из материнского организма, оплодотворенное яйцо теряет свою относительную автономию и его дальнейшее развитие находится в полной зависимости от снабжения энергией и пластическим материалом от материнского кровеносного русла.

Момент имплантации и первые стадии плацентации можно рассматривать как первый критический период в развитии особи, в течение которого степень реакции на недостаток витаминов резко повышена. Эмбрион, представляющий собою на этой стадии жизни очаг митозов, крайне чувствителен к действию самых разнообразных агентов, ибо клетка в момент митоза наиболее восприимчива к вредным влияниям со стороны внешней среды, как это было показано в исследованиях Шлейпа (1), Рупперта (2) и Сейда (3).

В ряде работ (4—6) было установлено, что кормление животных одинаковыми во всех отношениях рационами, кроме некоторой разницы в уровне содержания витамина А, обеспечивает нормальный рост и устойчивое против инфекции состояние животных, но ведет в одном случае к нормальной плодовитости, а в другом к стерильности, наблюдающейся у громадного процента (78%) осемененных самок (7). Эта стерильность, при некотором недостатке витамина А в организме, не является следствием нарушения функции яичника, так как половой цикл сохраняется нормальным (7, 8, 9). Она не может быть объяснена и отсутствием оплодотворения, так как последнее совершается также нормально. Бесплодие это обусловлено гибелью эмбрионов непосредственно после имплантации (10, 11). Подобного же характера явление наблюдается и при недостатке в организме самки витамина Е, причем в этом случае первые дефекты в развитии эмбриона наблюдаются также вскоре после имплантации и, постепенно осложняясь, приводят плод к гибели на более поздних стадиях его внутриутробного существования (12). Более остро, по сравнению с авитаминозом Е, действие продуктов окисления жирных кислот; они большею частью убивают эмбрион непосредственно в момент осуществления имплантации, но не влияют на жизнеспособность оплодотворенного яйца до начала имплантации (13).

При развитии комплексного гиповитаминоза В во время первых стадий беременности также была установлена гибель эмбрионов у подопытных самок, вскоре после имплантации (14). Повидимому, гибель имплантировавшегося эмбриона может быть обусловлена не только непосредственным искажением его (фетального) обмена на почве недостатка того или иного витамина, но и накоплением в материнском организме вредных для эмбриона продуктов обмена на почве гиповитаминоза.

Будет ли это пировиноградная кислота, в случае недостатка витамина В₁, или токсически действующие продукты липоидного обмена, в случае отсутствия витамина Е, или нарушение функции клеточных элементов эндометрия матки, вызванное недостатком витамина А (8, 9), эмбрион реагирует внешне однотипным отказом к дальнейшему развитию.

Если этот первый критический период был пережит эмбрионом, его дальнейшее развитие совершается под мощной защитой развившейся материнской плаценты, являющейся малопреодолимым барьером для многих вредно действующих на эмбрион веществ. Однако и в этот период развития, отличающийся интенсивным ростом и формированием органов, недостаток в материнском организме некоторых витаминов может привести к непосредственному гиповитаминозу плода. Гиповитаминоз же в более острых случаях может вызвать или гибель эмбриона или привести к ненормальному развитию. Так были зарегистрированы случаи (15), когда в сезон питания коров сухим кормом наблюдалось широкое распространение эпидемии самопроизвольного аборта. Телята рождались мертвые или погибали через несколько часов после рождения. Было установлено, что абортированные эмбрионы имели признаки недостаточности витамина А. Выдача скоту продуктов, содержащих витамин А, обеспечила профилактику аборта.

При изучении роли недостатка витамина А в этиологии самопроизвольного аборта у человека, было найдено, что в отличие от нормально развивающихся эмбрионов, содержащих с 7—8-недельного срока развития в печени некоторый запас витамина А, около 20% самопроизвольно абортированных эмбрионов совершенно не содержали в печени этого витамина (16).

При менее резко выраженных гиповитаминозах процесс развития эмбриона совершается до надлежащего срока, когда наступают роды, но недостаточность витаминов часто приводит к врожденным уродствам, нередко наблюдающимся у животных при скудном снабжении витаминами во время эмбрионального периода развития. Так, Зиль-ва, Гольдинг, Дреммонд и Ковард (17) обнаружили, что свиньи, выкормленные на диете, недостаточной по содержанию витамина А, рожают поросят, у которых некоторые члены полностью отсутствуют. Хугс (18) сообщил, что чистопородные молодые свиньи, питавшиеся диетой, недостаточной по содержанию витаминов А и D, родили поросят, половина из которых были уродцами. Конверз и Мейгс (19) обнаружили врожденную слепоту у потомства коров, питавшихся сеном, которое содержало мало витамина А. Мурр и сотрудники (20) также нашли врожденную слепоту у телят, вызванную сжатием оптического нерва. Они связывают это явление с пищевой недостаточностью коров-матерей, в течение беременности получавших качественно неполноценный рацион.

Хале (21) описал свиней без глаз, родившихся от самки, питавшейся рационом, бедным витамином А, и обнаружил (22, 23) также заячью губу, трещину нёба, добавочные уши и смещенные почки у поросят, рожденных свиньями, питавшимися диетой, недостаточной по содержанию витамина А.

Воркани и Нельсон (24—32) в ряде исследований спинали врожденные уродства у крыс, рожденных самками, питавшимися недостаточно полноценной диетой. Авторы установили (25), что при добавлении к основному рациону самок крыс рибофлавина, тиамина,

ниацина, пиридоксина и пантотената кальция все потомство рождается нормальным. Выключение же из диеты только одного рибофлавина приводило к появлению в потомстве особей с уродствами.

Третий критический период имеет место, по крайней мере в онтогенезе человека, в самом начале постэмбриональной жизни. Известно, что в момент родов или в первые часы и дни после рождения некоторый процент нормально развитых и здоровых детей подвержен спонтанной геморрагии, обусловленной плохой свертываемостью крови. Было обнаружено, что у новорожденных детей уровень концентрации протромбина в крови крайне низок и составляет от 14 до 39% (33) или на четвертый день жизни в среднем около 43% (34). У недоношенных детей гипопротромбинемия была обнаружена в еще более резко выраженной степени (в среднем около 11% протромбина) (35). Это ненормально низкое содержание протромбина в крови новорожденных является непосредственной причиной ранней детской геморрагии, которая встречается не так уже редко. У о д д л ь и Л а в с о н (36) обнаружили у 23 из 219 новорожденных детей, т. е. в 10,4% случаев, типичную геморрагию. Гипопротромбинемия новорожденных детей и связанная с нею геморрагия является типичным гиповитаминозом К. Предварительная выдача беременным женщинам витамина К значительно уменьшает процент проявления ранней детской геморрагии. Так, У о д д л ь и Л а в с о н (36) обнаружили у 400 новорожденных от матерей, получавших препараты витамина К, только 4 детей с явлениями геморрагии, т. е. в 1% случаев, по сравнению с 10,4% случаев в контроле. Непосредственная выдача витамина К детям быстро ликвидирует гипопротромбинемия и кровоточивость (37).

Однако гипопротромбинемия новорожденных, достигающая наибольшей степени на 4 сутки жизни, спонтанно исчезает к 6—7-му дню жизни (34, 37), что, повидимому, связано не только с поступлением витамина К в организм ребенка с материнским молоком, но и с заселением кишечника бактериальной флорой, синтезирующей витамин К (38).

На последующих стадиях развития, характеризующихся интенсивным ростом молодого организма, можно отметить четвертый критический период, в течение которого наблюдается обостренная реакция на недостаток притока веществ, необходимых для нормального развития скелета. При быстром росте костей нормальный остеогенез чрезвычайно часто нарушается вследствие недостаточного поступления в детский организм или организм молодого животного витамина D. Состояние рахита, характеризующееся не только дефектом кальцификации костного вещества, но и рядом сопровождающих патологических явлений (например, атония гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, невропатический синдром и другие), развивается преимущественно в определенном возрасте (у детей от 4 месяцев до 2—3 лет жизни) и может спонтанно исчезнуть на более поздних стадиях развития. При посмертном гистологическом изучении костей 230 детей (в возрасте от 2 до 14 лет) Ф о л л и с с соавторами (39) установил рахит в 46,5% случаев. Причем рахитические явления в костях были найдены в ряде случаев даже у детей в возрасте 14 лет. Однако в юношеском возрасте

рахит не имеет широкого распространения. У взрослых людей или животных, даже при ограниченном снабжении организма витамином D, наблюдать развитие типичного рахита не удается. Установлено, что кости животных, болевших рахитом и подвергшихся излечению, на более поздних стадиях развития остаются менее устойчивыми против механического воздействия, чем кости животных, не болевших рахитом (40).

Пятый критический период в потребности организмов в притоке витаминов, повидимому, имеет место на стадии полового созревания, когда начинает функционировать чрезвычайно сложная система нервно-гуморальных связей. В этот период ответственную и ведущую роль играет эндокринная система.

Хорошо известно, что передняя доля гипофиза, контролирующая деятельность половых и других эндокринных желез, находится в большой функциональной зависимости от притока в организм витаминов. Например, при недостатке комплекса витаминов B, гипофиз прекращает или сильно понижает продукцию гонадостимулирующего гормона, в связи с чем задерживается половое созревание или выпадает уже начавшийся половой цикл самки вследствие атрезии яичников (41—43). В тех же условиях у самца семенники прекращают гормональную функцию и продукцию половых клеток, что ведет к состоянию, сходному с посткастрационной атрофией вторичных половых органов, и сопровождается исчезновением полового инстинкта (44—46).

В качестве второго примера можно указать на то, что при недостатке витамина A также происходит прекращение продукции полового гормона семенником, однако гормональная функция передней доли гипофиза сохраняется, повидимому, на обычной высоте (47, 48). Экспериментально было показано, что в этом случае продуцирующие половой гормон клетки семенника теряют чувствительность к гуморальным раздражителям и не реагируют на обычный физиологический уровень гонадотропного гормона. Только при значительном повышении концентрации этого гормона в организме, семенник возобновляет продукцию полового гормона, несмотря на недостаток витамина A (48).

Из этих двух примеров следует, что, при длительном хроническом комплексном гиповитаминозе B у ювенальных особей того и другого пола или при длительном гиповитаминозе A у молодых самцов, может иметь место задержка своевременного наступления половой зрелости, развитие инфантильной конституции и депрессия психики, в связи с гормональной дисфункцией половых желез.

Подобный процесс можно наблюдать и при недостатке жирорастворимого витамина E, который ранее был известен под названием витамина плодovitости. В этом случае половая железа самки сохраняет свою функцию полностью (12, 13, 49), в то время как у самца семенник испытывает жесточайшую дегенерацию. Все зародышевые элементы погибают в семенных канальцах, продукция же полового гормона сохраняется до поздних стадий дегенерации семенника и затем постепенно затухает. Этот процесс, так же как и при авитаминозе A, протекает при достаточной гормональной функции передней доли гипофиза

(50). Продуцирующие половой гормон клетки могут обладать синтетической активностью только при повышении концентрации гонадотропного гормона сверх обычного для организма уровня (51).

Зародышевый эпителий семенника при недостатке витамина Е, а также витамина А, не может быть спасен инъекцией гонадотропного гормона. Он восстанавливается до нормы лишь при ликвидации гиповитаминоза А (52), но при недостатке витамина Е введение в организм даже больших количеств α -токоферола не дает восстановления процесса созревания зародышевых клеток. Процесс дегенерации зародышевых элементов семенников в этом случае, как правило, не обратим (52, 53, 54).

В течение периода беременности, как было указано выше, организм самки нуждается в повышенном притоке витаминов. В период же лактации эта потребность не только не понижается, но даже возрастает. Высокое содержание витаминов в организме необходимо как для передачи их с материнским молоком потомству, так и для сохранения полноценной функции млечных желез. Витамины лактации L_1 и L_2 (55, 56) и *p*-аминобензойная кислота (57), повидимому, являются специфическими элементами пищи, без притока которых не может осуществляться процесс млекоотделения.

Шерман и Маклеод (58) показали, что когда параллельные группы крыс, с тождественной предшествующей индивидуальной историей жизни, были посажены на пищу, слегка недостаточную в отношении витамина А и очень богатую этим веществом, они нормально росли. Однако в группе, посаженной на бедной витамином А пище, не только плодовитость была значительно ниже, чем в группе, получавшей избыток витамина А, но и рожденные крысята отличались пониженной продолжительностью жизни.

Шур (59) сообщил, что пять генераций крыс было воспитано на диетах, содержащих от 5 до 11% сливочного масла, причем средний процент крысят, успешно выкормленных материнским молоком, повышался пропорционально увеличению содержания сливочного масла в диете.

Батчелдер (60) воспитывал крыс на искусственных диетах, отличающихся количеством содержания сливочного масла, уровень содержания которого вариировал от 8 до 0%.

Содержание сливочного масла в диете ниже 4%, как правило, приводило к замедлению роста и низкому весу тела на всех стадиях зрелого возраста.

Средняя продолжительность жизни, так же как период сохранности половой функции, у животных были значительно короче в группе, получавшей 0,5% масла, по сравнению с группой, получавшей 1% масла.

Автору удалось получить четыре генерации крыс на диетах, содержащих 8,4 и 2% сливочного масла. На диете с 1% масла только немногие животные смогли воспроизвести четвертую генерацию и очень незначительная часть крыс, получавших 0,5% масла, родила третью генерацию, но не смогла ее успешно выкормить.

Длительность периода высокого жизненного тонуса находится в зависимости от ряда многочисленных условий существования организма и в том числе от притока витаминов.

Шерман и Кэмпбелл (61—63) в ряде исследований показали, что у крыс, питавшихся полноценным кормом, повышенное снабжение витаминами, находящимися в натуральном молоке, вело к снижению смертности, улучшению роста и общего развития, к увеличению периода так называемого «жизненного расцвета» и повышению среднего уровня здоровья в течение всего периода жизни.

Эти результаты совпадают с итогом очень интересных опытов, проведенных Маккаррисоном (64). Маккаррисон, будучи в Индии, изучал питание людей племени сикхов, обладавших исключительным физическим развитием и здоровьем, огромной выносливостью, которую, по словам автора, едва ли можно еще найти среди представителей человеческого рода. Изучение диеты людей этого племени показало, что она состояла преимущественно из муки грубого помола цельной пшеницы, молока и молочных продуктов, клубней растений и корнеплодов, зеленых листьев и фруктов. Мясо же составляло незначительную часть рациона и подалось туземцами довольно редко.

Маккаррисон решил сравнить питательную ценность диеты сикхов с рационом, широко распространенным среди европейского населения. Он взял под опыт сорок белых крыс, из которых двадцать посадил на диету сикхов, а других двадцать на диету европейцев, состоящую из белого хлеба, мясных консервов, маргарина, консервированного джема, вареных овощей, чая с сахаром и небольшим количеством добавленного в него молока. Через шесть месяцев после начала опыта, что соответствует приблизительно одной четверти продолжительности жизни крысы или эквивалентно 15—18 годам жизни человека, автор подвел итог. В группе из 20 крыс, питавшихся диетой сикхов, в живых осталось 17. Одна крыса погибла от пневмонии, другая от травматического повреждения и третья от неизвестной причины.

Во второй же группе из 20 крыс, питавшихся диетой европейцев, погибло 9, то-есть 45%. Три крысы из этих девяти были убиты своими собратьями, так как были крайне слабы и немощны; три другие погибли от бронхопневмонии, гибель же последних трех животных, помимо того, была связана с заболеванием пищеварительного тракта.

Оставшиеся в живых 17 крыс первой группы, питавшейся диетой сикхов, отличались прекрасной упитаностью, очень крупным ростом и высоким весом тела. Они были покрыты блестящей, мягкой и густой шерстью. Их активность, энергия и подвижность бросались в глаза. При вскрытии этих животных не удалось обнаружить каких-либо следов неправильного развития или заболевания органов.

Оставшиеся в живых 11 крыс второй группы, питавшейся «диетой европейцев», были небольшого размера, слабые и вялые, покрытые редкой и жесткой шерстью. Вес их тела был значительно ниже веса тела крыс первой группы. При вскрытии было установлено, что пищеварительный тракт был растянут, его стенки были слишком тонки.

Были обнаружены явные признаки упадка деятельности кишечника. В желудках были найдены опухолевидные наросты.

Все эти явления депрессии жизнедеятельности и преждевременного увядания возникли на высококалорийной диете при постоянном доступе лучей солнца, при исключительных гигиенических условиях содержания животных.

Кроме того, необходимо учесть, что крысы не нуждаются в притоке с пищей витамина С, которым была бедна экспериментальная диета второй группы животных. У крыс, в отличие от человека, происходит биосинтез витамина С.

Описанная выше депрессия функции кишечника, которую наблюдал М а к к а р р и с о н (64) у подопытных крыс, представляет собою обычное явление, развивающееся на почве скудного витаминного питания. Ч е р к е с (75) собрал и обобщил значительный материал, накопленный в экспериментальных работах и клинике, демонстрирующий многообразные изменения в органах пищеварения, развивающиеся на почве недостатка разных витаминов. Это нарушение функции пищеварительной системы влечет за собою понижение ассимиляции витаминов и таким образом создается порочный круг: длительный недостаток витаминов ведет к дисфункции органов пищеварения, дисфункция же органов пищеварения понижает доступ в организм витаминов. И в данном случае, если даже в начальных стадиях этого процесса нарушения могут быть крайне незначительными, то по ходу развития организма, в сроки времени, равные четверти или половине жизненного цикла особи, они неизбежно должны привести к искажению или депрессии функции и тех органов и тканей, которые не связаны непосредственно с пищеварительной системой, что в свою очередь может послужить причиной раннего увядания организма.

Степень этого процесса, повидимому, может вариировать в разных частях тела организма, в зависимости от их устойчивости или иных условий.

Интересные материалы, накопленные в последние годы в области изучения роли недостатка витаминов в поседении волос, свидетельствует, что существует ряд витаминных факторов, имеющих непосредственное отношение к пигментации волос, среди которых имеются вещества как с известной, так и с неизученной еще химической природой (76—82). Среди этих веществ *p*-аминобензойная кислота может считаться одним из витаминов против поседения, так как ее недостаток в диете животных ведет к депигментации шерсти (76, 77), а по некоторым данным выдача этой кислоты рано поседевшим людям обеспечивает восстановление нормальной пигментации волос (83). Выше было отмечено, что некоторые ткани или клеточные элементы при недостатке витамина А теряют присущую им в норме способность реагировать на действие гормонального агента, когда он присутствует в обычной физиологической концентрации. Однако повышенная концентрация гормона вызывает нормальную реакцию (48). Это указывает на то, что при недостатке некоторых витаминов, в частности витамина А, у тканей повышается «порог раздражимости». Повидимому, это повы-

шение порога раздражимости не специфично и проявляется не только в отношении действия гормонов, но и других биологически активных веществ, в том числе и витаминов. Если это так, то можно предполагать, что поседение может иметь место на почве повышения порога раздражимости клеточных элементов, обеспечивающих отложение пигмента в растущем волосе. Необходимые для этой цели вещества, в частности *p*-аминобензойная кислота, в обычных низких концентрациях уже не могут преодолеть повысившийся порог раздражимости ткани, в связи с чем функция этой ткани выпадает и растущий волос остается без пигмента. Повышение же до определенного предела концентрации витаминных факторов, имеющих отношение к продукции меланина, ведет к восстановлению потерянной тканью способности продуцировать пигмент. Повидимому, в нормальных физиологических условиях отдельные участки кожи головы человека имеют разный уровень порога раздражимости, или первоначально всюду одинаковый уровень порога раздражимости повышается с возрастом с разной степенью скорости на отдельных участках кожи. В связи с тем, что первое поседение волос бывает преимущественно на висках, можно допустить, что на этих участках ткани повышение порога раздражимости для клеток, продуцирующих пигмент, наступает раньше, чем на других участках. Однако это заключение имеет отношение только лишь к элементам, производящим меланин, так как клетки, обеспечивающие рост волоса и его питание, повидимому, прежде всего с возрастом теряют чувствительность к веществам, стимулирующим их деятельность на участках кожи в области темени; на висках же они сохраняют свою реактивную способность до глубокой старости. У животных удается вызывать потерю шерстного покрова исключением из диеты инозита (84) и восстанавливать рост волос включением в рацион этого витаминного фактора (84). У людей, склонных к облысению, в волосах была найдена резко сниженная, по сравнению с нормальным контролем, концентрация инозита (85). Однако еще не имеется достаточных доказательств в пользу того, что низкая концентрация именно этого вещества ответственна за часто наблюдающееся облысение людей.

Допуская, что старение организма в некоторой степени является следствием физиологического привыкания тканей и клеток к гуморальным раздражителям (гормонам, витаминам и другим биологически активным естественным агентам), можно прийти к заключению, что с окончанием возраста «жизненного процветания» острота реакции на недостаток притока витаминов должна быть повышена. Со старческим возрастом, повидимому, связан последний в жизни индивидуума критический период, когда для поддержания увядающей функции органов и тканей потребны повышенные количества гуморальных раздражителей для проявления полноценной физиологической реакции.

В качестве примера, поясняющего эту мысль, можно привести данные из области эндокринологии. Так, у менопаузальных женщин в возрасте 50—55 лет гонадотропный гормон в повышенном количестве

продуцируется передней долей гипофиза, но яичники не реагируют на его присутствие (86). В то же время у молодых женщин значительно меньшая концентрация гонадотропного гормона обеспечивает нормальную функцию яичника.

В данном случае ткань у старых женщин, в течение многих предшествующих лет отвечавшая соответствующей реакцией на определенный уровень концентрации специфического раздражителя, постепенно как бы «привыкла» к его действию и перестала реагировать. К той же категории явлений относится, повидимому, возрастное помутнение хрусталика глаза. В молодости, если концентрация рибофлавина не падает в организме ниже критического уровня, хрусталик сохраняет свою прозрачность (87—89). С возрастом же, при том же уровне поступления в организм витаминов, хрусталик нередко теряет прозрачность, которая, в некоторых случаях, может быть вновь восстановлена выдачей повышенных доз витаминов (90).

У лиц в возрасте свыше 50 лет был обнаружен широко распространенный гиповитаминоз С (91). При изучении большого секционного материала было установлено, что у человека в старческом возрасте часто обнаруживаются цинготноподобные симптомы (92). В экспериментах на морских свинках было показано, что изменения в зубах и костях, наблюдающиеся при длительном гиповитаминозе С, имеют поразительное сходство с изменениями, присущими этому виду животных на полноценной диете в старости (93). Эти факты свидетельствуют не только о повышении с возрастом порога раздражимости реагирующих биологических систем, но и о пониженной ассимиляции поступающих с пищей витаминов, что в свою очередь, вероятно, связано с увяданием функций органов пищеварения.

* * *

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что физическая выносливость и сила мышечного сокращения определенно зависят от оптимальной концентрации ряда витаминов.

Так, при тяжелом физическом труде наблюдается повышенная утомляемость и понижение силы у нормальных здоровых людей при недостаточном содержании тиамин в диете в течение 7—10 дней (65). При физической тренировке установлено уменьшение рабочей мощности у нормальных людей, когда содержание комплекса витаминов В в диете было несколько уменьшено (66). Работоспособность увеличивалась до уровня, предшествовавшего эксперименту, после включения в диету комплекса витаминов В.

Повышенная утомляемость у женщин была зарегистрирована при очень незначительном уменьшении содержания витамина В₁ в диете (67).

Кейс (68—70) в ряде исследований пришел к категорическому выводу о преждевременной потере работоспособности в результате недостатка комплекса витаминов В.

Было также установлено (71), что у крыс на диете, очищенной от тиамин, резко снижается работоспособность организма, которая

...нормаль...
...30 нер...
...не...
...ности...
...уровня...
...эксперимент...
...мыш...
...было уста...
...общая рабо...
...мышцы зна...
...дается в сл...
...в перф...
...тиамин...
...кальци...
...е влияние...
...никотиново...
...ридоксин. Р...
...обладал поло...
...ствием на сил...
...ую жидкость...

...средний...
...40...
...20...
...0...
...-20...
...0...

...60. Средн...
...сти (в %) т...
...исности от...
...жид...
...контроль...
...адна...
...жидкостной...
...Ам. Ж...

...При кон...
...ществ, ка...
...м теряет

восстанавливается после выдачи тиамина. В то же время избыток витамина B_1 у нормальных животных (71), так же как и избыток всего комплекса В у нормальных людей, питающихся полноценной диетой, не повышал работоспособности сверх обычного уровня.

В экспериментах с изолированной мышцей лягушки было установлено, что общая работоспособность мышцы значительно повышается в случае присутствия в перфузионной жидкости тиамина или пантотената кальция. Менее заметное влияние оказали амид никотиновой кислоты и пиридоксин. Рибофлавин не обладал положительным действием на силу сокращения мышцы (72). При добавлении в перфузионную жидкость пантотената кальция работоспособность изолированной

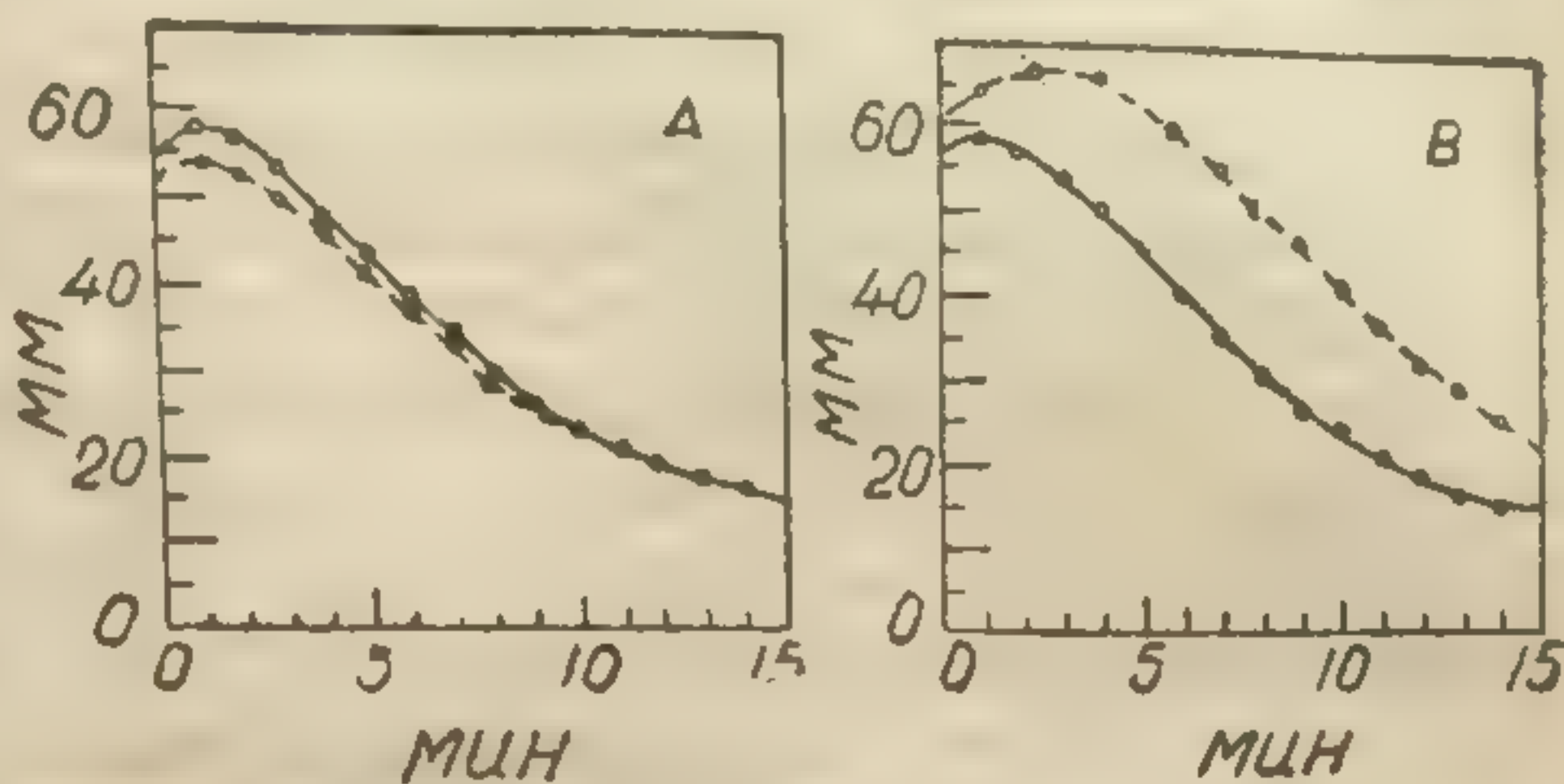


Рис. 59. Отрезки кривых сокращения *m. gastrocnemius* лягушки.

Левая мышца —; Правая мышца. --- А. Правая и левая мышцы, смоченные буферным глюкозо-рингеровским раствором. В. Левая мышца, смоченная буферным глюкозо-рингеровским раствором. Правая мышца, смоченная тем же раствором с добавлением 0,01 mM/L тиамина. (По Schock a. Sebrell. Am. J. Physiol. 142, 274, 1944).

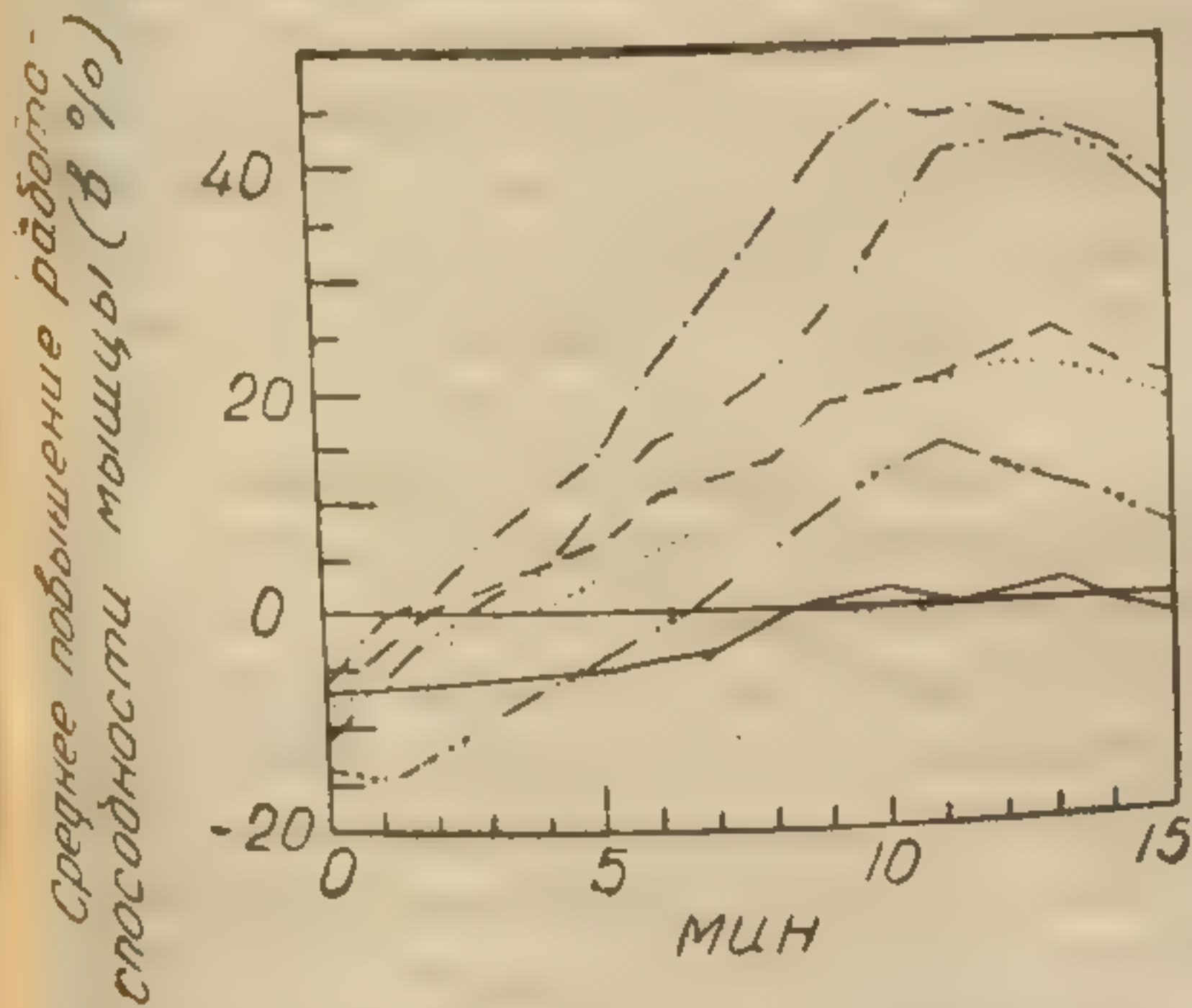


Рис. 60. Среднее изменение работоспособности (в %) *m. gastrocnemius* лягушки в зависимости от добавления к перфузионной жидкости витаминов.

Контроль — Пантотенат Са-...-...; гидрохлорид тиамина -...-...; гидрохлорид пиридоксина---; амид никотиновой кислоты..... (По Schock a. Sebrell, Am. J. Physiol. 142, 274, 1944).

При концентрации в тканях ниже оптимального уровня таких веществ, как тиамин, пантотеновая кислота или витамин Е, организм теряет свои физические силы.

ной мышцы лягушки прогрессивно увеличивается. Повышение концентрации сверх определенного уровня приводит только к слабому увеличению степени работоспособности мышцы. Более же высокая концентрация пантотената ведет к снижению работоспособности мышцы (73).

При длительном недостатке витамина Е изолированная мышца крысы обладает значительно меньшей силой сокращения, по сравнению с контролем, получавшим α -токсферол (74).

Из перечисленных примеров видно, что выносливость и работоспособность организма в известной степени находится в зависимости от оптимальной концентрации ряда витаминов.

Хорошо известно, что недостаток ряда витаминов ведет к поражению нервной системы. Явления параличей были обнаружены при недостатке тиамина (94), биотина (95), пиридоксина (96), пантотеновой кислоты (97) и витамина Е (98). Психопатологические явления неоднократно были отмечены в клинике при заболевании людей от недостатка в организме ниацина (94) и при некоторых других формах авитаминозов, что свидетельствует, если не о прямой, то во всяком случае о косвенной зависимости функции центральной нервной системы от оптимального уровня содержания витаминов в кровяном русле. Однако нельзя согласиться с выводами некоторых авторов, пытающихся приписать витаминам роль факторов, определяющих не только поведение человека, но и поведение населения целых государств. Так, Виллиамс (99) в 1942 г. в Science писал, что, по его мнению, хорошая диета, снабжающая организм и изобилии витаминами, повышает интеллектуальные способности человека. Умственные же способности, по мнению автора, определяют нравственные достоинства человека: «Так как обильное снабжение витаминами благоприятствует развитию высоких умственных способностей, оно тем самым способствует развитию нравственности». Это заключение автора может вызвать только недоумение, которое переходит в удивление при ознакомлении с мыслями другого Виллиамса (100), опубликовавшего статью в том же журнале в 1941 г. Анализируя причины, обуславливающие особую агрессивность немцев в последнюю мировую войну, Виллиамс пришел к заключению, что немцы агрессивны потому, что «имеют более обильное снабжение тиаминотом и другими витаминами ...» по сравнению со скандинавцами, французами, населением британских островов, юговосточных стран Европы и других стран. Он пришел к выводу, что «вероятно, пацифизм является следствием дурного питания».

Игнорирование того положения, что социальные явления управляются не биологическими, а социальными же закономерностями, привело авторов к наивным и ненаучным выводам.

Один из авторов (99) считает, что чем больше витаминов получает человек, тем выше должны быть его нравственные достоинства. В то же время другой (100) пишет, что немцы в начале войны получали больше витаминов, чем другие народы, следовательно, продолжая мысль первого автора, мы должны бы были сказать, что немцы, несмотря на все их зверства, вследствие избыточного питания витаминами, обладали наиболее высокими нравственными достоинствами. Кто же может согласиться с таким абсурдом, являющимся продуктом плохой философии обоих Вильямсов.

Ясно, что не избыток или недостаток витаминов, а воспитание и социальные условия, в которых протекает развитие человека, формируют его мировоззрение и нравственные достоинства. Что же касается развития и физиологической функции нервной системы, то недостаток витаминов тем или иным путем безусловно может оказывать депрессирующее действие и ускорить увядание функции нервной ткани, как это показывают примеры, приведенные на предшествующих страницах.

Нарушение роста организма, обычно наблюдающееся при недостатке всех почти известных витаминов, повидимому, не является специфической реакцией, а представляет собою следствие общего истощения, интоксикации, нарушения обмена веществ в тканях, депрессии функции желез внутренней секреции или понижения реактивной способности клеточных элементов по отношению к специфическим раздражителям. Эта проблема представляет собой самостоятельный интерес и не может быть освещена в кратком изложении.

Обобщая весь материал, можно прийти к выводу, что на всем протяжении индивидуального развития организма процессы жизни, совершающиеся в клетках, тканях и органах, прямым или косвенным образом находятся в зависимости от уровня концентрации витаминов.

Длительное снабжение клеток и тканей витаминами на уровне ниже оптимального ведет к депрессии прежде всего тех элементов, специфическая потребность которых к данному витамину или витаминам наиболее резко выражена на данной стадии развития организма. Эту потребность не следует понимать только в прямом смысле, так как отрицательная реакция тканей может иметь и большей частью имеет в таких случаях вторичный характер. Например, при гиповитаминозе или авитаминозе B_1 депрессия функции многих органов и тканей и, в первую очередь, нервной системы обусловлена нарушением углеводного обмена и накоплением в тканях пировиноградной кислоты. Часто мы не знаем, прямое или косвенное влияние на ткань оказывает недостаток того или иного витамина. Например, каким путем гиповитаминоз А вызывает роговое перерождение эпителиальных клеток? Непосредственно ли витамин А необходим для сохранения нормальной структуры и функции клеток эпителия, или на почве недостатка этого вещества какие-либо возникающие вредные продукты обмена вызывают роговое перерождение эпителиальной ткани? Независимо от того, какая форма воздействия недостаточности витамина А имеет место в действительности, мы можем отметить, что гиповитаминоз А ведет не только к роговому перерождению эпителиальных клеток, но и к повышению порога раздражимости некоторых тканей, обладающих специфической функцией (48). Повышение порога раздражимости тканей и клеток, повидимому, наблюдается также и при их физиологическом старении. Следовательно, недостаток витамина А вызывает, как бы, ускоренный процесс старения некоторых тканей, что в течение длительного периода времени может привести к дискоординации функции целых систем органов и тканей и, следовательно, к преждевременному увяданию организма. Действительно, этот вид гиповитаминоза отрицательно влияет на долговечность животных (58, 60, 101).

Из фактического материала, приведенного в этой главе, следует, что для достижения максимальных потенциальных возможностей развития организма далеко не безразлично, какой из двух: оптималь-

ный или минимальный физиологический уровень снабжения витаминами имеет место в жизненном цикле особи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schleip W., Arch. Zellforsch., 27, 1923.
2. Seid J., Zeitschr. Wiss. Zool. 124, H. 2, 1925.
3. Ruppert W., Zeitschr. Wiss. Zool., 123, 1924.
4. Batchelder E. L., Dissert. Columb. Univ. N. Y., Цит. по Sherman and Smith, The vitamins, Chem. Catalog Comp., 1931.
5. Evans H. M. and Bishop K. S., Anat. Rec., 23, 17, 1922.
6. Sherman H. and MacLeod F., J. Am. Chem. Soc., 47, 1658, 1925.
7. Evans H. M., J. Biol. Chem., 77, (No 2), 1928.
8. Кудряшов Б. А., Бюлл. Моск. О-ва Исп. Природы, Отд. Биол. 44, (1—2), 1935.
9. Kudrjaschov B. A., Arch. Exp. Pathol. Pharm., 178, 295, 1935.
10. Sure B., J. Agr. Research., 37, 87, 1928.
11. Mason K. E., Am. J. Anat., 57, 303, 1935.
12. Evans H. M. and Burr G. O., Memoirs Univ. California, 8, 1, 1927.
13. Кудряшов Б. А., Учен. записки Моск. Гос. Университета, 32, 1, 1940.
14. Ueno J., Chem. Abstr., 29, 4054, 1934.
15. Hart G. H., Mead S. W., and Guilbert H. R., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 30, 1230, 1937.
16. Кудряшов Б. А., Морунова В. П. и Краевская И. С., Гинекология и акушерство, № 2, 1937.
17. Zilva S. S., Golding J., Drummond J. C. and Coward K. H., Biochem. J., 15, 427, 1921.
18. Hughes E. H., J. Am. Vet. Med. Ass., 84, 936, 1934.
19. Converse H. T. and Meigs E. B., Proc. Am. Soc. Animal Production, 24, 141, 1931.
20. Moore L. A., Cufmann C. F. and Duncan C. W., J. Nutrition, 9, 533, 1935.
21. Hale F., J. Heredity, 24, 105, 1933.
22. Hale F., Am. J. Ophth., 18, 1087, 1935.
23. Hale F., Texas State J. Med., 33, 228, 1937.
24. Warkany J. and Nelson R. C., Science, 92, 383, 1940.
25. Warkany J. and Nelson R. C., Anat. Rec., 79, 83, 1941.
26. Warkany J. and Nelson R. C., J. Nutrition, 23, 321, 1942.
27. Warkany J. and Nelson R. C., Arch. Pathol., 34, 375, 1942.
28. Warkany J., Nelson R. C. and Schraffenberger E., Am. J. Dis. Child., 64, 860, 1942.
29. Warkany J., Nelson R. C. and Schraffenberger E., J. Bone and Joint Surgery, 25, 261, 1943.
30. Warkany J., Nelson R. C. and Schraffenberger E., Am. J. Dis. Child., 65, 882, 1943.
31. Warkany J. and Schraffenberger E., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 54, 92, 1943.
32. Warkany J. and Schraffenberger E., J. Nutrition., 27, 477, 1944.
33. Brinkhaus K. M., Smith H. P. and Warner E. D., Am. J. Med. Sci., 193, 375, 1937.
34. Valentine E. H., Reinhold J. G. and Scheider E., Am. J. Med. Sci., 202, 359, 1941.
35. Hellman L. M. and Shettles L. B., Bull. John Hopkins Hosp., 65, 138, 1939.
36. Waddell W. W. and Lawson G., J. Am. Med. Ass., 115, 1416, 1940

37. Russel H. K. and Page R. C., Am. J. Med. Sci., 202, 355, 1941.
38. Almquist H. J., Pentler C. F. and Mecchi E., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 38, 336, 1938.
39. Follis R. H., Jackson D., Eliot M. M. and Park E. A., Am. J. Dis. Child., 66, 1, 1943.
40. Schiller A. A., Struck H. C. and Reed C. I., Am. J. Physiol., 138, 27, 1943.
41. Parkes A. S., Quart J. Exp. Physiol., 18, 397, 1928.
42. Marrian G. F. and Parkes A. S., Proc. Roy. Soc. B. 105, 248, 1939.
43. Evans H. and Simpson M. E., Anat. Rec., 14, 216, 1930.
44. Parkes A. S. and Drummond J. C., Proc. Roy. Soc., B., 98, 147, 1925.
45. Mattill H. A., Am. J. Physiol., 79, 305, 1927.
46. Moore C. R. and Samuels L. T., Am. J. Physiol., 96, 278, 1931.
47. Mason K. E. and Wolfe J. M., Anat. Rec., 45, 232, 1930.
48. Кудряшов Б. А., Труды по динамике развития (Москва), 11, 257, 1939.
49. Кудряшов Б. А., Труды по динамике развития (Москва), 10, 35, 1935.
50. Nelson W. O., Anat. Rec., 56, No 2, 1933.
51. Кудряшов Б. А., Бюлл. эксп. биол. и мед., 1, 358, 1936.
52. Mason K. E., Am. J. Anat., 52, 153, 1933.
53. Mason K. E., J. Exp. Zool., 45, 159, 1926.
54. Кудряшов Б. А., Труды по динамике развития (Москва), 6, 29, 1931.
55. Nakahara W., Inukai F. and Ugami S., Science, 87, 372, 1938.
56. Nakahara W., Inukai F. and Ugami S., Science, 91, 431, 1940.
57. Sure B., Science, 94, 167, 1941.
58. Sherman H. C., and MacLeod F. L., J. Am. Chem. Soc., 47, 1658, 1925.
59. Sure B., J. Nutrition, 2, 485, 1930.
60. Batchelder E. L., Am. J. Physiol., 109, 430, 1934.
61. Sherman H. C. and Campbell H. L., J. Biol. Chem., 50, 5, 1924.
62. Sherman H. C. and Campbell H. L., Proc. Nat. Acad. Sci. 14, 852, 1928.
63. Sherman H. C. and Campbell H. L., J. Nutrition., 2, 415, 1930.
64. McCarrison R., Ind. J. Med. Research., 14, 649, 1927.
65. Johnson R. E., Darling R. C., Forbes W. H., Brouha L., Egana E. and Grabiell A., J. Nutrition, 24, 858, 1942.
66. Barborka C. J., Foltz E. E. and Ivy A. C., J. Am. Med. Ass., 122, 717, 1943.
67. Williams R. D., Mason H. L., Smith B. F. and Wilder R. M., Arch. Int. Med., 69, 721, 1942.
68. Keys A., Fed. Proc., 20, 164, 1943.
69. Keys A. and Henschel A. F., J. Nutrition, 23, 259, 1942.
70. Keys A., Henschel A. F., Nickelsen O. and Brozek J. M., J. Nutrition 26, 399, 1943.
71. Kniazuk M. and Molitor H., J. Pharmacol. and Exper. Therap., 80, 362, 1944.
72. Shock N. W. and Sebrell W. H., Am. J. Physiol., 142, 265, 1944.
73. Shock N. W. and Sebrell W. H., Am. J. Physiol., 142, 274, 1944.
74. Knowlton G. C. and Hines H. M., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 38, 665, 1938.
75. Черкес Л. А., Усп. совр. биол. 11, 54, 1939.
76. Ansbacher S., Science, 93, 164, 1941.
77. Martin G. J. and Ansbacher S., J. Biol. Chem., 138, 441, 1941.
78. György P. and Polin C. E., Science, 92, 202, 1940.
79. Martin G. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 51, 353, 1942.
80. Frost D. V. and Dann F. P., J. Nutrition, 27, 355, 1944.
81. Lustig B., Goldfarb A. R. and Gerstl B., Am. J. Physiol., 141, 259, 1944.

82. Auhagen E., Med. und Chem., 4, 385, 1942; Chem. Zentralbl. II, 41, 1943.
83. Sieve B. F., Science, 94, 257, 1941.
84. Woolley D. W., J. Biol. Chem., 136, 113, 1940.
85. Novak L. J. and Bergeim O., J. Biol. Chem., 155, 283, 1944.
86. Эскин И. А., Труды по динамике развития (Москва), 11, 180, 1939.
87. Day P. L., Darby W. J. and Langston W. C., J. Nutrition, 13, 383, 1937.
88. Day P. L., Langston W. C. and O'Brien C. S., Am. J. Ophth., 14, 1005, 1931.
89. Day P. L., Darby W. J. and Cosgrove K. W., J. Nutrition 15, 83, 1938.
90. Bouton, Arch. Intern. Med., 63, 930, 1930.
91. Gander und Niederberger, Münch. Med. Wochschr., 1936. S. 1387.
- Цит. по Черкес (75).
92. Aschoff L. und Koch W., Scorbut. Fischer, Jene, 1919.
93. Wilton, Acta Pathol. et Microbiol. Scand. 8, 258, 1931. Цит. по Черкес (75).
94. Scherman H. C. and Smith S. L., The vitamins, Chem. Catalog. Comp., 1931.
95. Nielsen E. and Elvehjem C. A., J. Biol. Chem. 144, 405, 1942.
96. Patton R. A., Karn H. W. and Longenecker H. E., J. Biol. Chem., 152, 181, 1944.
97. Shaw J. H. and Philipps P. H., J. Nutrition, 29, 107, 1945.
98. Einarson L. and Ringsted A., Effect of chronic vitamin E deficiency of the nervous system and the skeletal musculature in adult Rats., Copenhagen, 1938.
99. Williams R. J., Science, 95, 340, 1942.
100. Williams R. R., Science, 94, 504, 1942.
101. Sherman H. C., Campbell, H. L., Udiljak, M. and Yarmolinsky, H., Proc. Nat. Acad. Sci. 31, 107, 1945.

В дополнения
теоретическом и
в период врем
В основном эт
материал по
новые об
некоторыми за

К

Опубликован
изойная кисло
Эти данные б
эмбрионах кури
х (17, 18, 20)
чных доз р-ам
бегчала течени

К глав

Факторы роста
В 1946 году
структура и ра
-casei. Это вед
следующее стр

-CH₂-CH₂-

(2-амино-4-

ДОПОЛНЕНИЯ

В дополнениях приводятся краткие сведения о наиболее важных в теоретическом или практическом отношении работах, опубликованных в период времени после сдачи рукописи в печать.

В основном это статьи, вышедшие в свет в 1946 году, дающие новый материал по химии витаминов и их ингибиторов, а также наме-чающие новые области эффективного применения витаминов в борьбе с некоторыми заболеваниями.

К главе IX. *p*-Аминобензойная кислота

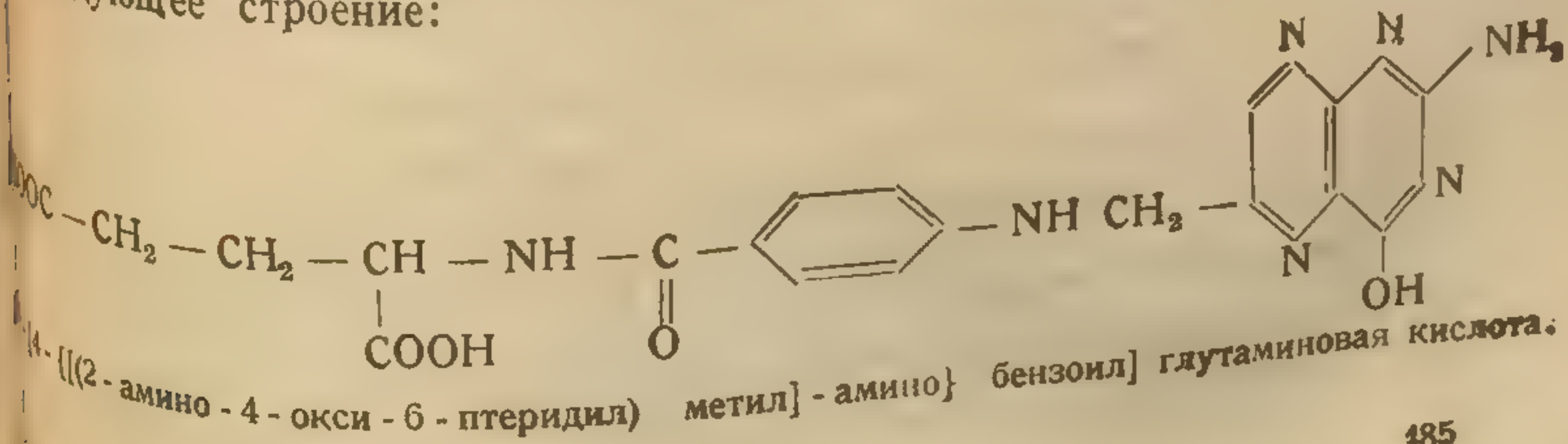
Опубликован ряд сообщений, в которых показано, что *p*-амино-бензойная кислота подавляет жизнедеятельность тифозных рикетций.

Эти данные были получены в экспериментах на инфицированных эмбрионах курицы (16), а также в опытах на инфицированных живот-ных (17, 18, 20) и на клиническом материале. Выдача больным доста-точных доз *p*-аминобензойной кислоты сокращала срок и значительно облегчала течение болезни, а также снижала процент смертности (19).

К главе XII. Малоизученные витамины комплекса В

(Факторы роста *Lactobacillus casei*, фолиевая кислота, витамин B₁₂)

В 1946 году группой авторов (1) была расшифрована химическая структура и разработан метод синтеза одного из факторов роста *L. casei*. Это вещество, названное птероил-глутаминовой кислотой, имеет следующее строение:



Синтетический препарат стимулирует рост культур *L. casei* и рост цыплят.

Это биологическое действие теряется при отщеплении глутаминового радикала, однако некоторые виды бактерий, в частности *Streptococcus lactis*, способны сохранять свой рост при включении в среду такого вещества (с укороченной формулой).

Был совершен ряд попыток идентифицировать препараты, полученные из естественных источников, с птероил-глутаминовой кислотой. Сравнение этой кислоты с витамином B_c в экспериментах на цыплятах, воспитываемых на искусственном рационе, показало, что оба упомянутых препарата стимулируют рост птиц и предохраняют их от нарушения развития пера и снижения процента гемоглобина. Однако витамин B_c менее активен по сравнению с птероил-глутаминовой кислотой (2). Недостаток птероил-глутаминовой кислоты в диете молодых птиц (индюшек) приводит к резко выраженной анемии, которая сопровождается морфологическим изменением красных кровяных клеток. Эритроциты увеличены в своем диаметре, ядра их также имеют более крупные размеры по сравнению с контролем (3).

Витамины B_{10} и B_{11} не проявляли никакого добавочного действия, когда включались в экспериментальную диету цыплят вместе с птероил-глутаминовой кислотой (2). При сравнении биологического действия этой кислоты с витамином B_c в экспериментах на обезьянах было установлено, что оба препарата устраняют пищевую лейкопению у этого вида животных и восстанавливают нарушенный рост (4).

Опубликован ряд данных (8—15) о положительном действии птероил-глутаминовой кислоты (в дозах от 20 мг в день) при лечении некоторых видов анемии человека, включая и пернициозную анемию.

Хэлл (5) установил (6), что *S. lactis* различным образом реагирует на птероил-глутаминовую кислоту, фолиевую кислоту и витамин B_c . Однако Джонсон (7), подвергая биологическому испытанию эти три вещества, пришел к выводу, что в малых дозах они проявляют одинаковую активность на том же виде бактерий.

Несмотря на то, что многие авторы называют птероил-глутаминовую кислоту фолиевой кислотой или витамином B_c , все же еще точно не известно, какой из найденных в естественных источниках витаминов, относящихся к категории факторов роста *L. casei* (витамины B_c , M , фолиевая кислота и др.) может быть идентифицирован с птероил-глутаминовой кислотой.

К главе XVI. Группа витаминов А

Группа витаминов А обогатилась новыми членами, среди которых представляет интерес новая форма биологически активного вещества, выделенного из естественных источников в чистом виде. Вещество это кристаллизуется светложелтыми иглами с точкой плавления 59—60°. Спектр поглощения с максимумом в области 328 $m\mu$, $E_{1\%}^{1cm} = 1675$. Эта форма витамина А более устойчива против атмосферного

окисления по сравнению с витамином A_1 . Предполагают, что вновь открытое вещество представляет собою пространственный изомер витамина A_1 (22).

Был получен ряд синтетических препаратов, близких по своей химической структуре к витамину А, часть которых обладает той или иной степенью биологической активности. Так, путем конденсации β -иона с γ -бромокротоновым эфиром в бензине, в присутствии цинка, была получена ионилиденкротоновая кислота. Это вещество рядом последующих реакций было превращено в желтую кристаллическую кислоту (C_{20}), с точкой плавления $162-168^\circ$. Эта «витамин А кислота» обладала биологической активностью, равной $1/10$ активности витамина A_1 , при выдаче крысам *per os*. При инъекции животным натриевой соли этой кислоты установлена активность, равная половине активности витамина A_1 (21). Несколько синтетических препаратов было получено также в виде эфиров витамина А, биологическая активность которых составляла от 1,5 до 30% активности натурального витамина (23). Ряд других синтетических веществ, близких по своей химической структуре к витамину А, был получен разными методами (24, 25), но биологическая активность их еще не изучена.

Было установлено, что витамин A_2 может быть включен в состав зрительного пурпура у белых крыс, которые в обычных условиях утилизируют в пигмент ретины только витамин A_1 . При выдаче животным по 100 единиц витамина A_2 ежедневно, в печени создается запас этого вещества, которое полностью заменяет витамин A_1 не только в синтезе зрительного пурпура, но и во многих других биохимических процессах, совершающихся в организме (26).

К главе XVII. Группа витаминов D

В 1943—44 годах Шарпи (27) опубликовал ряд сообщений об успешном лечении кожного туберкулеза (*Lupus vulgaris*) большими дозами витамина D_2 . По утверждению автора, излечение наблюдалось в пределах трех месяцев пользования больных кальциферолом. В 1945—46 гг. эти данные получили подтверждение. В ряде клинических работ (28—31) было установлено безусловно положительное действие больших доз витамина D, выданных *per os* страдающим кожным туберкулезом. Шарпи рекомендовал следующий курс лечения: 15 мг витамина D_2 (вес без растворителя) — еженедельно в продолжение 4—6 недель, 15 мг — каждые 2 недели в течение 2 месяцев и, наконец, 15 мг — каждые 6 месяцев в течение 2 лет. Применение массивных доз витамина D_2 с целью лечения туберкулеза легких не дало обнадеживающих результатов (32).

К главе XX. Ингибиторы витаминов

В области изучения ингибиторов витаминов были установлены новые факты, заслуживающие особого внимания.

Кларком с группой соавторов (33) было сообщено о синтезе новых ингибиторов *p*-аминобензойной кислоты, а именно ряда гетеро-

циклических сульфаниламидов, часть которых обладает хорошо выраженной антибактериальной активностью, а также активностью против малярийного плазмодия.

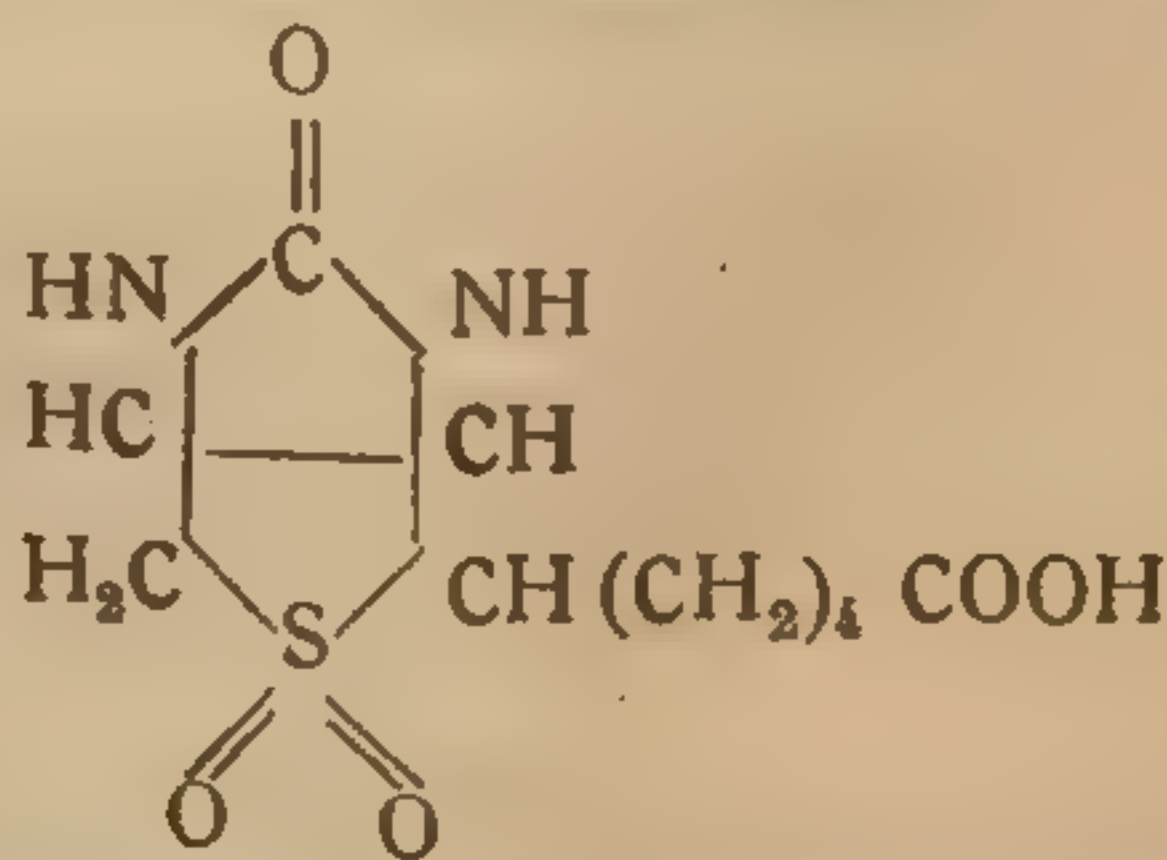
Было установлено также (34), что среди ингибиторов пантотеновой кислоты такое соединение, как *d*-пантоилтаурамид (см. стр. 170—171), проявляет совершенно определенное действие *in vivo* против плазмодия птичьей малярии. Не исключена возможность, что это вещество окажется удовлетворительным средством борьбы с малярией человека.

До 1946 года не было найдено специфических ингибиторов пиридоксина (B_6). Отт (35) установил, что дезоксипиридоксин (2,4-диметил-3-окси-5-оксиметил пиримидин) подавляет биологическую активность пиридоксина при испытании на цыплятах. Приблизительно две весовых части дезоксипиридоксина нейтрализуют в организме птиц биологическую активность одной весовой части пиридоксина.

Вуллей (36), экспериментируя на мышах, обнаружил в зернах кукурузы вещество, обладающее специфическим ингибиторным действием по отношению к биологической активности амида никотиновой кислоты (Р-Р). Экстракты, полученные из маиса, будучи введены в организм подопытных мышей с пищей (1 мг сухого вещества на 100 г диеты), вызывали характерные симптомы пеллагры, которые устранялись достаточными дозами амида никотиновой кислоты.

На основании этих данных становится ясно, почему пеллагра человека преимущественно возникает на маисовой диете, а не на диете, составленной из других очищенных зерновых продуктов (например, полированного риса), являющихся неудовлетворительными источниками никотиновой кислоты. Кроме того, эти данные еще раз свидетельствуют о том, что естественные источники питания могут являться носителями специфических ингибиторов витаминов.

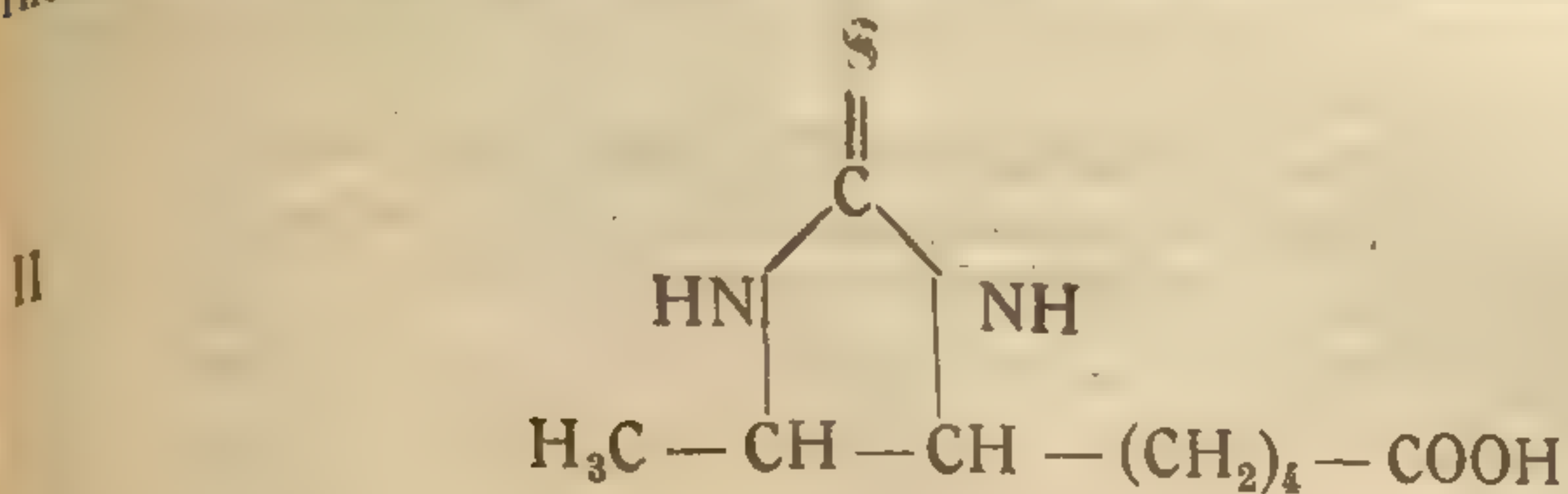
Известно, что сульфон биотина (I) является очень активным ингибитором биотина, как это было установлено в экспериментах на культурах *Lactobacillus casei*, *L. arabinosus* и *Staphilococcus aureus*.



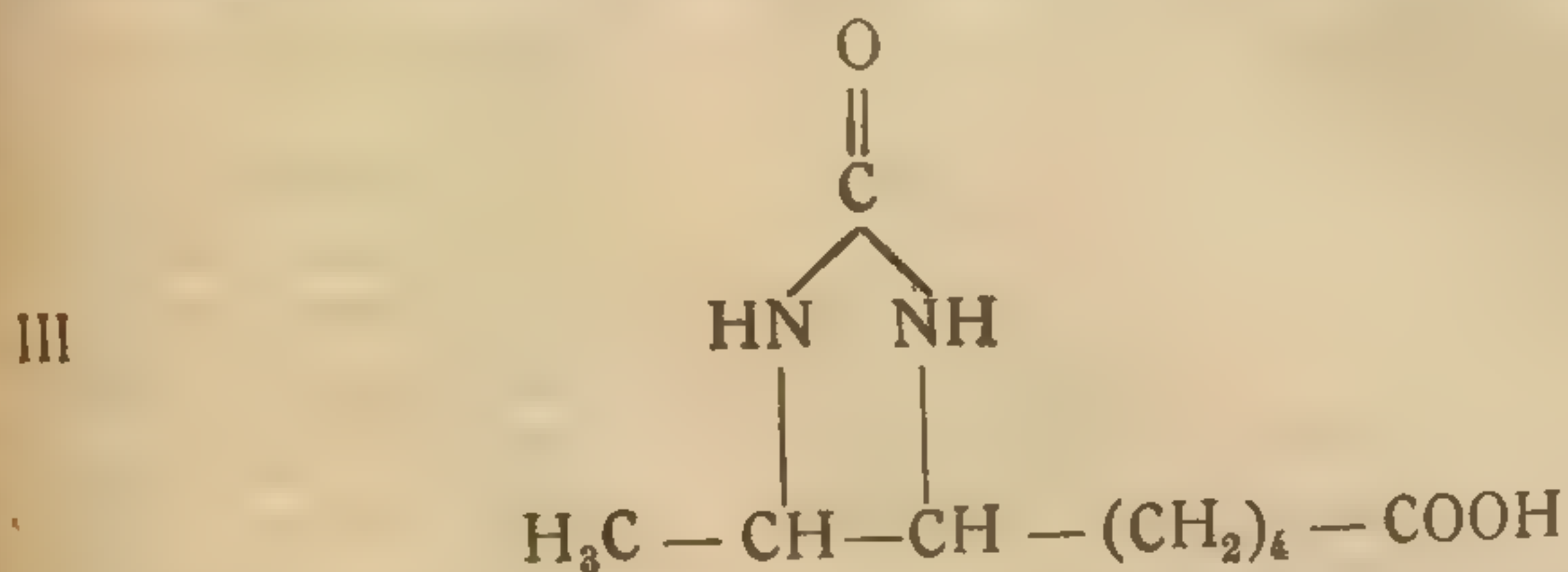
В то же время это вещество оказалось стимулятором роста дрожжей, обладающее 0,1% активности биотина (37). К числу ингибиторов биотина относятся также циклические уреиды (производные бензола и циклогексана) (37, 38).

Аналог тиомочевины (II) обладает очень слабой стимулирующей рост дрожжей активностью, которая полностью подавляется авидином. В то же время это вещество проявляет слабое ингибиторное дей-

ствие на рост культуры *L. casei* (39). Дестиобиотин (III) для некоторых видов микроорганизмов является стимулятором, для других — ингибитором роста. На культуры дрожжей это вещество действует по-



ложительным образом, подобно биотину (40). В то же время дестиобиотин обладает сильно выраженным антагонистическим действием в отношении биотина на культурах *Lactobacillus casei* (41, 42).



В 1946 году впервые было установлено существование веществ-ингибиторов инозита.

Так, инсектицидный препарат, известный под обозначением «666», состоит из смеси 4-х хлорциклогексанов, причем его действие на насекомых зависит главным образом от γ -изомера (43).

Этот изомер, повидимому, имеет структуру, сходную с *i*-инозитом. В экспериментах на дрожжах (*Saccharomyces cerevisiae*) γ -изомер задерживал рост культуры. Рост восстановился при дополнительном введении в питательную среду *i*-инозита.

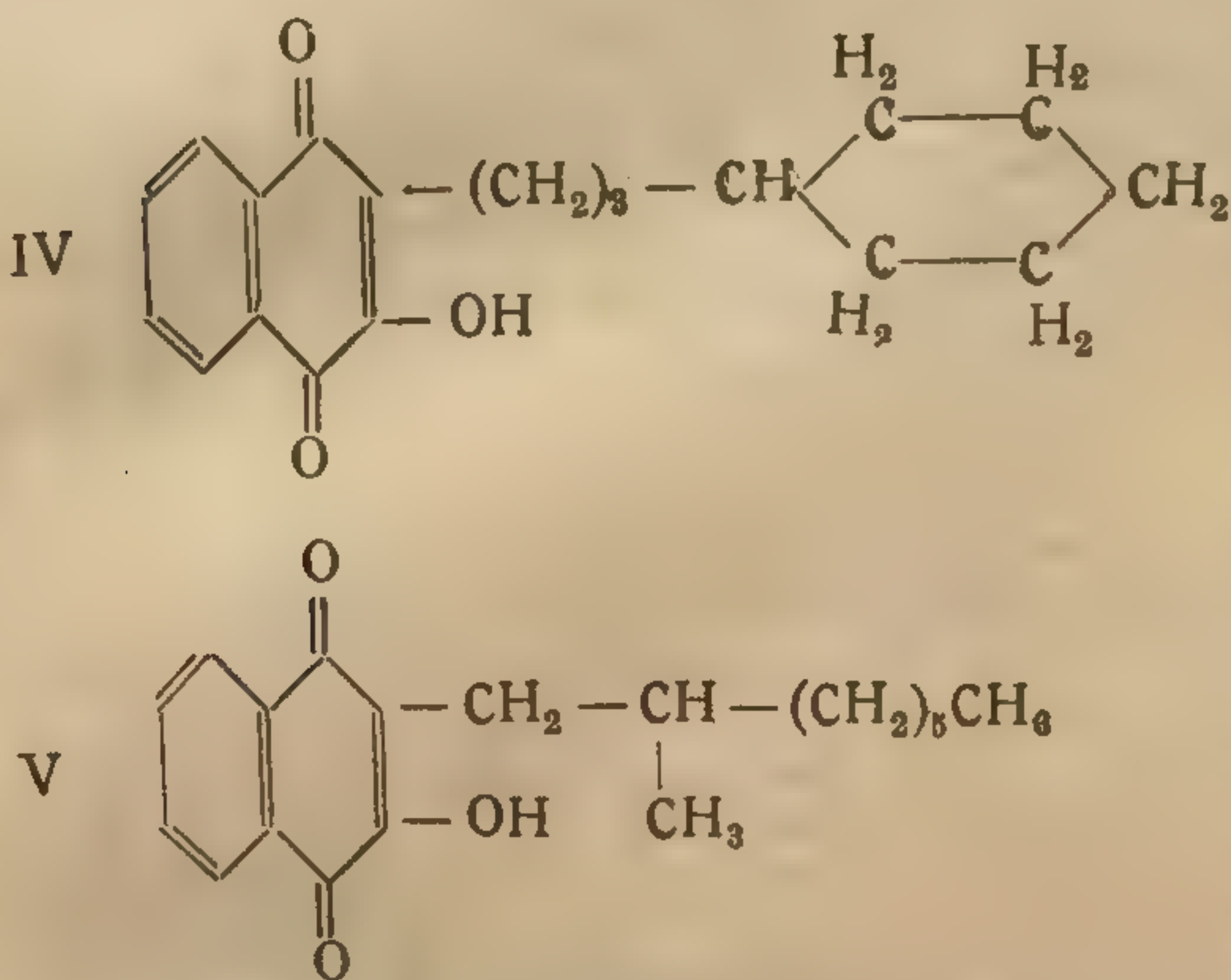
Три других изомера хлорциклогексана также подавляли рост дрожжей, но эта задержка роста не устранялась введением *i*-инозита. В то же время все эти три вещества, в отличие от γ -изомера, не проявили инсектицидного действия. Эти факты позволили сделать вывод, что инсектицидное действие γ -изомера обусловлено его антивитаминной активностью по отношению к инозиту, который, повидимому, необходим для метаболизма в организме насекомых (43).

Относительно этилового аналога холина — хлористого триэтилхолина было известно, что он не может заменить холин в биологических процессах, в которых холин действует как донор метильных групп (44), но его липотропная активность была найдена приблизительно равной активности самого холина (45). Инъекция животным хлористого триэтилхолина дает острый токсический эффект (если доза была достаточно велика) (46). Однако, это токсическое действие триэтилхолина полностью устраняется одновременным введением в организм

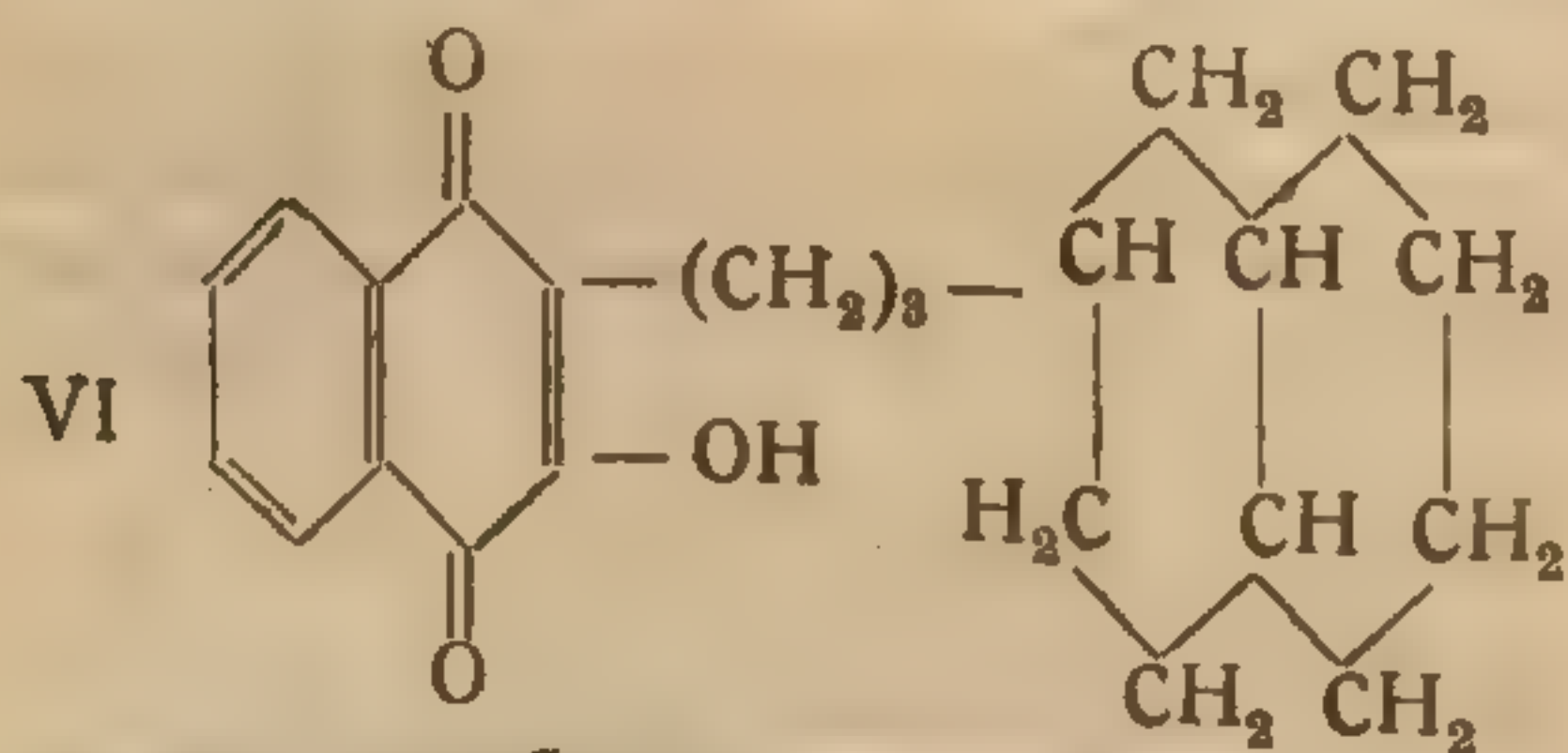
животных соответствующего количества холина (46). Экспериментальный анализ этого явления, проведенный на животных и на изолированном нервномышечном препарате, показал, что триэтилхолин является специфическим ингибитором холина в процессах образования в организме ацетилхолина (46).

К сведениям о биологическом действии витамина К и его ингибиторов следует добавить, что низкий уровень протромбина в крови характерен не только для новорожденных детей, но и для некоторых видов животных в первые часы после рождения. Так, протромбинемия была обнаружена у новорожденных щенков (47). Это явление авитаминоза К у щенков приобретает еще более острую форму, если самки получали до родов дикумарин.

На основании этих экспериментальных данных был сделан вывод (47), что в клинических условиях выдача дикумарина беременным женщинам должна быть строго противопоказана. Очевидно, этот вывод дол-



жен быть распространен и на другие вещества, обладающие свойством провоцировать гиповитаминоз К. Список таких веществ обогатился за счет производных 3-окси-1,4-нафтохинона. Установлено, что 2-(3-циклогексил-пропил)-3-окси-1,4-нафтохинон (IV), 2-(2-метилоктил)-3-окси-1,4-нафтохинон (V) и 2-[3-(дека-гидро-2-нафтил)-пропил]-3-окси-1,4-



нафтохинон (VI) вызывают гипопротромбинемия у животных (48). Через три дня после введения указанных препаратов у крыс наблюдались кровоизлияния в различных частях тела. Животные погибали, как правило, через 72 часа после появления кровоизлияний. При введении препаратов через рот требовались дневные дозы от 400 мг и выше на килограмм веса тела. В печени подопытных крыс были найдены незначительные морфологические изменения.

Вещества эти не разрушали протромбина in vitro и обладали весьма слабой бактериостатической активностью в отношении *Escherichia coli*.

...центра ви...
...K₁ устро...
...пока...
...оказывает о...
...тканях. Тро...
...из кролико...
...по сравн...
...животных...
...многократн...
...облада...
...действ...
...протромбина...
...крови, что, п...
...печени.

К г

С о р о в и ч
...*Aspora crassa* (J...
...в отличие о...
...линиями микр...
...культуре. Ан...
...вещество, к...
...изолированс...
...оказалось п...
...у *Neuros*...
...рует мономети...
...нтеза холина...
...анол из питате

CH₃NH...
Мономе...
синтези...
47 90

Таким обра...
...рога не мож...
...При совме...
...как при их...
К главе

Известно...
...средством п...
...зойная кис...
...зойная кис...
...пищи), вы...
...дней, вызы...
...и появле

главного продуцента витамина К в кишечнике. 2-метил-1, 4-нафтохинон и витамин К₁ устраняли вредное действие этих трех веществ (48).

Опубликованы, пока еще не подтвержденные, данные (49), что дикумарин оказывает отрицательное влияние на активность тромбопластина в тканях. Тромбопластин, приготовленный обычным способом из мозга кроликов, получавших дикумарин, был значительно менее активен по сравнению с препаратом, приготовленным из мозга контрольных животных. Кроме того, было установлено (50), что у людей после многократного приема салициловых препаратов (которые, как известно, обладают характером действия на протромбин крови, тождественным действием дикумарина) не только понижается концентрация протромбина, но и заметно уменьшается содержание фибриногена в крови, что, повидимому, связано с действием салицилатов на ткань печени.

К главе XXI. Симбиоз и витамины

Г о р о в и ч (51) установил, что мутанты микроорганизма *Neurospora crassa* (линии 34 486 и 47 904) не способны синтезировать холин, в отличие от дикой расы. Однако, синтез холина совершается этими линиями микроорганизмов, при условии совместного существования в культуре. Анализ этого явления показал, что линия 47 904 продуцирует вещество, которое стимулирует рост линии 34 486. Это вещество было изолировано и идентифицировано с монометиламиноэтанолом. Оно оказалось промежуточным субстратом в процессе биосинтеза холина у *Neurospora crassa*. Линия микроорганизмов 47 904 продуцирует монометиламиноэтанол, но не способна использовать его для синтеза холина. В то же время линия 34 486 требует монометиламиноэтанол из питательной среды и превращает его в холин:

$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
Монометиламиноэтанол
синтезирует линия
47 904

$\text{— (CH}_3\text{)}_3\text{N(OH)CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
Холин
синтезирует линия
34 486

Таким образом, каждая в отдельности из двух этих линий *Neurospora* не может расти на питательной среде, очищенной от холина. При совместном же существовании обе линии нормально растут, так как при их обоюдном участии совершается полный синтез холина.

К главе XXII. Проблема взаимоотношения витаминов и гормонов

Известно, что тироурацил и его производные являются действенным средством против гипертиреозидизма. Установлено, что *p*-аминобензойная кислота обладает подобным же действием (52). *p*-Аминобензойная кислота, как и тироурацил (0,2 и 0,3% к общему количеству пищи), выдаваемые подопытным животным в продолжение 19—45 дней, вызывают заметную гиперплазию щитовидной железы, базофилию и появление «клеток тиреоидектомии» в передней доле гипофиза.

У подо пытных крыс повышается резистентность к пониженному барометрическому давлению. Этот эффект резче выявляется от действия тиоурацила, чем от *p*-аминобензойной кислоты. Тиоурацил тормозит прирост веса тела и через 38 дней опыта вызывает легкую анемию и гранулоцитопению. *p*-Аминобензойная кислота в указанных выше дозах не оказывает депрессирующего влияния на рост и не влияет отрицательным образом на кровь (53).

ЛИТЕРАТУРА К ДОПОЛНЕНИЯМ

1. Angier R. B., Boothe J. H., Cosulich D. B., Fahrenbach M. J., Hultquist M. E., Hutchings B. L., Kuh, E., Mowat J. H., Horthey E. H., Seager D. K., Semb, J., Sickels J. P., Smith J. M., Stokstad E. L. R., Subbarow Y., and Waller C. W. *Science* 103, 667, 1946.
2. Elvehjem C. A., Hart E. B., Luckey T. D., and Moore P. R. *Science* 103, 682, 1946.
3. Jukes T. H., Stokstad E. L. R. and Belt M., *J. Nutrition*, 33, 1, 1947.
4. Cooperman, J. M., Elvehjem C. A., McCall, K. B., and Ruegamer W. R., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 61, 92, 1946.
5. Hall D. A., *Biochem. J.*, 40, *Proc. XIII*, 1946.
6. Chattaway F. W., *Biol. Rev.*, 22, 54, 1947.
7. Johnson B. C., *J. Biol. Chem.* 163, 255, 1946.
8. Darby W. J., Johnson H. C. and Jones E., *Science*, 103, 108, 1946; *J. Am. Med. Ass.* 130, 780, 1946.
9. Koch M. B., Menendez A., Milanes F., Minnich V., and Spies T. D., *J. Lab. Clin. Med.*, 37, 227, 1946.
10. Vilter C. F., Spies T. D., and Koch M. B., *Southern Med. J.*, 38, 781, 1945.
11. Spies T. D., *J. Am. Med. Ass.*, 130, 474, 1946.
12. Goldsmith G. A., *Federation Proc.*, 5, 232, 1946.
13. Moore C. V., Bierbaum O. S., Welch A. D., and Wright L. D., *J. Lab. Clin. Med.*, 30, 1056, 1945.
14. Moore C. V., Bierbaum O. S., Heinle R. W. and Welch A. D., *Federation Proc.*, 5, 236, 1946.
15. Welch A. D., Heinle R. W., Nelson E. M., and Nelson H. V., *J. Biol. Chem.* 164, 787, 1946.
16. Hamilton H. L., Plotz H., and Smadel J. E., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 58, 255, 1945.
17. Snyder, J. C., and Zarafonitis C. J. D., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 60, 115, 1945.
18. Murray E. S. Zarafonitis C. J. D., and Snyder J. C., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 60, 80, 1945.
19. Teirney N. A., *J. Am. Med. Ass.* 131, 280, 1946.
20. Zarafonitis C. J. D., Snyder J. C., and Murray E. C., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 61, 240, 1946.
21. Arens J. F., and Van Dorp D. A., *Nature*, 157, 190, 1946.
22. Robeson C. D., and Baxter J. G., *Nature*, 155, 300, 1945.
23. Milas N. A., *Science*, 103, 581, 1946.
24. Karrer P., Jucker E., and Schick E., *Helv. Chim. Acta*, 29, 704, 1946.
25. Heibron I. M., Jones E. R. H., and O'Sullivan D. C., *Nature*, 157, 485, 1946.
26. Shantz E. M., Embree N. D., Hodge H. C. and Wills J. H., *J. Biol. Chem.* 163, 455, 1946.
27. Cbarpy J., *Ann. Derm Syph., Paris*, 3, 331, 1943; 3, 340, 1943; 4, 110; 331, 1944.
28. Gougerot H. et Gaulier., *Ann. Derm. Syph., Paris.*, 4, 210, 1944.
29. Huriez C. et Leborgne J., *Ann. Derm. Syph., Paris.*, 4, 211, 1944.
30. Vachon, R. et Feroldi J., *Ann. Derm. Syph., Paris.*, 5, 241, 1945.
31. Dowling G. B., and Thomas. E. W. P., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 39, 96, 1945; *Lancet*, 250, 919, 1946; *Brit. J. Dermatol. Syph.*, 58, 45, 1946.

Connelley H., Val...
Clark J. H., Eng...
W. J. F., Chem. Soc. Report...
Mead J. F., 163, 65, 1946.
Ott W. H., Proc. Soc. Biol. Chem. 163, 1946.
Woolley D. W., J. Biol. Chem. 163, 1946.
Dittmer K., and Du...
English J. P., Clapp...
Brown R. O., J. Am. C...
Brown G. B., and Du...
Mellville D. B., Ditt...
1943.
Dittmer K., Mellvil...
Lilly V. G., and Leon...
Kirkwood S., and Ph...
Moyer A. W., Du Vig...
Channon H. J., Platt...
Keston A. S., Wortis...
Quick A. J., J. Biol...
Smith C. C., Fradkin...
1946.
Bose A. N., Ann. B...
Rapoport S., and Gu...
Horowitz N. H., J...
Berman L., Proc. So...
Gordon A. S., Golds...
суточного потр...
Всесоюзной государ...
И...
Зрелый человек...
а) При средней...
затрате труда...
б) При тяжелом...
труде...
в) При очень...
тяжелом труде...
временные (5—8...
мес.)...
формации (до 7...
мес.)...
а) до 7 лет...
б) от 7 до 14 лет...
в) свыше 14 лет...
Издание 2-е 194...

32. Gounelle H., Vallette A., et Bachet M., *C. R. Soc. Biol.*, 139, 930, 1945.
33. Clark J. H., English J. P., Wennek P. S., Marson H. W., Cole Q. T. and Clapp J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 96, 1946.
34. Mead J. F., Rapport M. M., Senear A. E., Maynard J. T., and Koepfly J. B., *J. Biol. Chem.*, 163, 65, 1946.
35. Ott W. H., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 61, 125, 1946.
36. Woolley D. W., *J. Biol. Chem.*, 163, 773, 1946.
37. Dittmer K., and Du Vigneaud V., *Science*, 100, 139, 1944.
38. English J. P., Clapp R. C., Cole Q. P., Halverstadt I. F., Lampen J. O., and Roblin R. O., *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 295, 1945.
39. Brown G. B., and Du Vigneaud V., *J. Biol. Chem.*, 163, 761, 1946.
40. Mellville D. B., Dittmer, K., Brown G. B., and Du Vigneaud V., *Science*, 98, 497, 1943.
41. Dittmer, K., Mellville D. B., and Du Vigneaud V., *Science*, 99, 203, 1944.
42. Lilly V. G., and Leonian L. H., *Science*, 99, 205, 1944.
43. Kirkwood S., and Phillips P. H., *J. Biol. Chem.*, 163, 251, 1946.
44. Moyer A. W., Du Vigneaud V., *J. Biol. Chem.*, 143, 373, 1942.
45. Channon H. J., Platt A. P., Smith J. A., *Biochem. J.*, 31, 1736, 1937.
46. Keston A. S., Wortis S. B., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 61, 439, 1946.
47. Quick A. J., *J. Biol. Chem.*, 164, 371, 1946.
48. Smith C. C., Fradkin R. and Lackey M. D.; *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 398, 1946.
49. Bose A. N., *Ann. Biochem. Exepr. Med.*, 5, 105, 1945.
50. Rapoport S., and Guest G. M., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 61, 43, 1946.
51. Horowitz N. H., *J. Biol. Chem.*, 162, 413, 1946.
52. Berman L., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 59, 70, 1945.
53. Gordon A. S., Goldsmith E. D., and Charipper H. A., *Endocrinology*, 37, 223, 1945.

Приложение

Нормы суточного потребления витаминов (минимальные), утвержденные
Всесоюзной государственной санитарной инспекцией Министерства
здравоохранения СССР*

	ВИТАМИНЫ						
	А			В ₁ ■ мг	В ₂ в мг	С в мг	РР в мг
	ИЕ	Вит. А в мг	Каро- тин ■ мг				
1. Взрослый человек							
а) При средней затрате труда	3300	1	2	2	2	50	15
б) При тяжелом труде	3300	1	2	2,5	2	75	20
в) При очень тяжелом труде	3300	1	2	3	2	100	25
2. Беременные (5 — 8 мес.)	6600	2	4	2,5	2	75	20
3. Кормящие (до 7 мес.)	8300	2,5	5	3	2	100	25
4. Дети:							
а) до 7 лет	3300	1	2	1	2	30—35	15
б) от 7 до 14 лет	3300	1	2	1,5	2	50	15
в) свыше 14 лет .	3300	1	2	2	2	50	15

* Издание 2-е 1946 г.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ*

A

Abbasy M. A. 234, 250 (189, 190, 191)
 Abbot O. D. 194, 195, 199 (14)
 Abderhalden E. 55, 77 (109), 370, 390 (147), 391 (148, 149), 451, 460, 463, 464 (15, 16), 467 (152), 468 (166)
 Abderhalden R. 57, 77 (109), 463, 468 (166)
 Abelin J. 453, 465 (53, 54)
 Aberle S. B. 284, 295 (281)
 Ablondi F. 419, 433 (145)
 Abraham E. P. 97, 99, 107 (144, 165)
 Ackerson C. W. 300, 318, 328 (35)
 Adam N. K. 310, 334 (295)
 Adamstone F. B. 363, 364, 375, 378, 389 (95, 98), 391 (173)
 Addicks K. 425, 434 (204)
 Addicott F. F. 56, 62, 63, 71, 77 (106), 78 (146, 147), 130, 134, 139, 142 (67, 68)
 Adler E. 91, 92, 99, 106 (113), 107 (165), 108 (193, 195)
 Aldous E. A. 90, 106 (100)
 Аратов П. А. 383, 384, 391 (183)
 Aggeler P. M. 412, 430 (75)
 Agnoli R. 369, 390 (141)
 Ahmad B. 243, 252 (276), 276, 277, 278, 280, 293, (180, 195, 198), 294 (210)
 Aidin R. 310, 334 (278)
 Albers H. 135, 143 (97), 456, 464, 466 (73)
 Albright F. 323, 337 (398)
 Alcayaga R. 117, 123 (80)
 Allan F. N. 193, 199 (1)
 Allchorne E. 346, 388 (39, 40)
 Allen A. W. 242, 251 (261)

Allen E. 338, 340, 353, 354, 387 (3), 389 (67)
 Allison F. E. 145, 151, 157 (15)
 Almquist H. J. 277, 294 (203), 400, 401, 402, 404, 405, 406, 407, 408, 415, 416, 419, 420, 430 (76), 431 (77, 88, 89, 104, 106, 107), 432 (124, 132), 433 (151, 152), 448, 450 (9), 472, 483 (38)
 Alquier J. 303, 329 (72, 73)
 Amantea, 354, 389 (73)
 Ames F. B. 306, 332 (212)
 Ammon R. 236, 250 (207)
 Anagnostu J. 428, 435 (235)
 Ancel P. 361, 377, 389 (87, 89)
 Anderegg L. T. 377, 381, 391 (180)
 Andersag H. 52, 53, 77 (89)
 Andersen A. 267, 291 (99)
 Anderson A. A. 92, 102, 108 (186)
 Anderson D. E. 283, 295 (249)
 Anderson G. W. 184, 186 (32)
 Anderson H. D. 366, 386, 390 (120)
 Anderson R. I. 189, 192 (18), 402, 407, 408, 431 (90, 91, 92)
 Anderson W. T. 305, 308, 331 (143), 333 (245, 247)
 Anderus W. D. 412, 433 (154)
 Anè J. N. 300, 328 (27)
 Angus T. S. 312, 335 (324, 323, 325)
 Ansbacher S. 179, 181, 184, 185, 186 (8, 24, 25, 26, 36, 37), 190, 192 (27), 402, 404, 405, 407, 409, 415, 416, 417, 419, 420, 431 (93, 94, 108, 109), 432 (112, 113), 433 (168), 436, 445 (8), 448, 449, 450 (25), 476, 483 (76, 77)
 Anthony E. L. 300, 328 (29)
 Antopol W. 116, 121, 123 (71), 124 (104)
 Archibald R. C. 342, 387 (20)

* Цифры в скобках — порядковые номера, под которыми значатся соответствующие работы, помещенные в списках литературы (по главам).

Arcus C. L. 233, 249 (160)
 Armentano L. 253, 260 (2)
 Armstrong T. G. 95, 108 (201)
 Arneth 220, 246 (18)
 Arnold A. 167, 174 (83)
 Arnold R. T. 408, 433 (161)
 Arnon, D. 62, 78 (132)
 Aschoff L. 240, 241, 251 (247), 478, 484 (92)
 Ascham J. K. 114, 122 (43)
 Ashe W. F. 116, 121, 123 (69)
 Asher D. W. 458, 466 (105), 467 (122)
 Ashburn L. L. 171, 174 (99)
 Ashton L. O. 306, 332 (204)
 Askew F. A. 310, 312, 334 (279), 335 (323, 324, 325)
 Asselin L. 303, 329 (73)
 Atkeson F. W. 90, 106 (100)
 Atkin L. 116, 123 (59), 162, 163, 173 (40)
 Atwater W. 17, 37 (47, 48)
 Aubel C. E. 222, 247 (76), 284, 295 (271, 272)
 Auhagen E. 66, 67, 79 (172, 173, 174), 180, 183, 185, 186 (17), 476, 484 (82)
 Axelrod A. E. 136, 143 (104), 155, 158 (71), 166, 174 (74)
 Axtman G. 164, 173 (48)
 Aykroyd W. R. 84, 85, 104 (37, 38) 109, 122 (3, 4)

■

Babcock S. H. 162, 164, 171, 172 (25)
 Bacharach A. 256, 257, 258, 259, 260 (12), 322, 337 (394), 346, 388 (39, 40, 41), 412, 430 (53)
 Bachem A. 305, 308, 333 (248, 249)
 Baddiley J. 118, 124 (117)
 Badimond C. A. 243, 252 (272)
 Baker B. R. 418, 432 (142), 433 (143, 145)
 Baker J. E. 277, 293 (194)
 Baker L. 242, 251 (255)
 Bakwin H. 303, 330 (128)
 Bakwin R. M. 303, 330 (128)
 Banerjee H. N. 237, 250 (220)
 Banga J. 85, 97, 104 (48), 464, 468 (177)
 Bankroft F. W. 399, 400, 412, 429 (18)
 Barborka C. J. 478, 483 (66)
 Barenberg L. H. 305, 331 (145, 146)
 Barnes D. J. 310, 334 (280)
 Barnes H. 203, 204, 215 (6)
 Barnes R. H. 152, 156, 158 (66), 379, 391 (188, 189)
 Barnett J. W. 167, 168, 169, 170, 174 (84, 85), 437, 438, 445 (16)
 Barnett M. 303, 329 (93), 330 (126)
 Barney C. B. 267, 291 (107)
 Barnum G. L. 364, 386, 388 (54), 389 (96)

Bartels W. E. 387, 393 (253)
 Bartley M. A. 56, 62, 63, 77 (104, 105), 78 (143, 144, 145)
 Bartley-Schmidt M. A. 116, 123 (62)
 Barton-Wright E. C. 131, 142 (76)
 Basu N. K. 278, 294 (210)
 Batchelder E. L. 470, 482 (4)
 Batchelder E. L. 474, 481, 483 (60)
 Bateman W. G. 146, 157 (18)
 Bauchard E. 267, 290 (48)
 Baum W. S. 281, 294 (233, 234)
 Baum H. M. 152, 156, 158 (68)
 Baumann C. A. 195, 200 (41, 42), 280, 281, 289, 293 (175), 294 (224, 231, 232, 235), 297 (343)
 Baumgarten P. 72, 80 (223)
 Baxter J. G. 272, 275, 287, 293 (160, 162), 296 (325)
 Beach J. R. 267, 278, 290 (39, 58, 63)
 Beard H. H. 303, 329 (74)
 Bean W. B. 116, 121, 123 (69), 128, 137, 138, 140, 141 (36), 143 (111, 123)
 Beadle G. W. 179, 180, 185, 186 (12)
 Beck W. A. 276, 293 (186)
 Bechdel S. J. 59, 77 (115), 78 (118), 448, 450 (6)
 Bechtel H. E. 317, 336 (367)
 Becker B. 87, 90, 105 (79)
 Becker J. E. 302, 303, 328 (20), 329 (94, 95, 96), 376, 391 (175)
 Beeston A. W. 198, 200 (64)
 Beeson K. C. 235, 250 (186)
 v. Behring H. 316, 336 (352, 353)
 Behrens A. 310, 334 (289)
 Beinhauer L. G. 179, 186 (43)
 Беляева Е. Ф. 376, 383, 385, 391 (179)
 Bell F. K. 305, 308, 333 (244, 245)
 Bell P. H. 183, 184, 186 (30)
 Bellamy W. D. 118, 124 (114, 115, 116), 208, 216 (34)
 Belloc G. 317, 336 (359)
 Bendich A. 418, 433 (144)
 Benedikt S. R. 49, 76 (48), 81, 104 (25), 222, 247 (70)
 Benheim F. 415, 434 (198)
 Benheim M. L. C. 415, 434 (198)
 Benischek M. 267, 283, 290 (26)
 Bennett H. B. 300, 303, 310, 318, 324, 328 (49), 334 (296)
 Benko A. 256, 259, 260 (11)
 Bentsath, A. 253, 254, 257, 259, 260 (2, 3, 4, 13)
 Benz F. 87, 105 (78, 79)
 Bergeim O. 190, 192 (30), 477, 484 (85)
 Bergel, F. 51, 52, 76 (87), 343, 344, 388 (29)
 Berkman S. 166, 171, 174 (76, 93)
 Bernal J. 50 (71, 72), 76 (71, 72)
 Bernstein L. 235, 250 (187)
 Berson T. 239, 251 (231)

Bessey O. A. 92, 108 (196), 241, 251 (254), 367, 390 (123).
 Best C. H. 193, 195, 199 (5, 6, 7, 8), 200 (38).
 Bethke R. M. 90, 106 (104, 105), 90, 106 (104, 105, 127), 300, 318, 324, 328 (30, 31).
 Bendas H. 99, 107 (146)
 v. Beznak A. 456, 465 (62)
 Бессонов H. A. 226, 227, 228, 233, 248 (112, 121, 125)
 Berzssonoff N. 222, 223, 224, 225, 227, 228, 247 (83, 84, 87, 88, 91), 248 (110, 122, 123).
 di Biasi W. 386, 393 (232).
 Bicknell F. 296 (319), 387, 393 (248)
 Biggs G. M. 180, 186 (19)
 Bigss A. P. 153, 158 (62)
 Bielig H. J. 279, 294 (218)
 Biester A. 220, 246 (27)
 Bills C. E. 312, 311, 313, 316, 317, 318, 334 (267, 268, 269, 281, 282, 283), 336 (356, 357, 363, 370)
 Bing F. C. 144, 156 (2), 300, 328 (28)
 Binkley S. B. 206, 216 (23), 401, 403, 404, 405, 406, 408, 409, 415, 416, 419, 431 (85, 86, 87, 98, 99, 100, 105), 432 (118, 119, 120, 121, 125), 433 (149)
 Birch T. W. 109, 110, 112, 116, 117, 122 (11, 17), 124 (87), 127, 141 (22, 23), 148, 149, 157 (33)
 Bird H. R. 204, 215 (8, 9)
 Bird O. D. 206, 216 (23), 405, 409, 432 (120)
 Bishop K. S. 284, 295 (284), 338, 387 (4, 5), 456, 466 (80), 470, 482 (5)
 Biskind G. R. 225, 248 (100, 101), 455, 467 (144, 145)
 Biskind M. S. 455, 467 (145, 146)
 Bjalfve G. 145, 151, 152, 156, 157 (16)
 Black A. 302, 306, 307, 329 (69, 70), 332 (193, 194), 333 (233, 236), 458, 467 (123).
 Black S. 164, 171, 173 (54, 57), 411, 427, 434 (184)
 Blackberg S. N. 300, 328 (27)
 Blackstock M. R. 126, 141 (8)
 Blankenhorn M. A. 128, 141 (35)
 Blegwad O. 35, 37 (32)
 Blewett M. 447, 450 (5), 102, 108 (200)
 Bleyer B. 85, 104 (47), 233, 249 (164)
 Blish M. J. 300, 318, 328 (35)
 Bloch C. E. 35, 37 (33), 267, 288, 290 (45)
 Blomberg E. 323, 337 (398)
 Bloom E. S. 206, 216 (23)
 Bloomfield R. 64, 78 (161)
 Blotevogel W. 463, 468 (168)
 Blumberg H. 195, 200 (34, 35)

Blumenfeld C. M. 456, 465 (63)
 Blumer S. 61, 78 (128)
 Blunt K. 267, 288, 290 (46)
 Boas N. A. 146, 147, 154, 155, 157 (23)
 Bock F. 314, 315, 335 (334)
 Boehm G. 266, 267, 278, 290 (54)
 Bochvar D. A. 418, 433 (159)
 Бодрова A. A. 451, 465 (28)
 Bogart C. N. 128, 141 (37)
 Bognar R. 257, 261 (17)
 Bohonos N. 207, 208, 209, 216 (29, 36, 41)
 Bohstedt G. 267, 290 (36), 300, 318, 324, 328 (30, 31), 337 (407)
 Boissevain C. H. 91, 106 (110)
 Bolin D. W. 267, 288, 290 (41)
 Bollen W. B. 162, 171, 172 (28)
 Bollman J. L. 412, 416, 430 (74), 432 (137), 442, 445 (32)
 Bonar B. E. 303, 330 (110)
 Bonner D. 240, 251 (241)
 Bonner J. 55, 56, 62, 71, 75, 77 (100, 106, 107), 78 (146, 149), 80 (222), 114, 115, 122 (38), 123 (52, 53), 129, 130, 133, 134, 138, 139, 142 (60, 67, 69, 70), 164, 173 (48), 240, 251 (241)
 Booher L. E. 85, 87, 88, 100, 105 (56, 57, 81), 144, 156 (1).
 Boone F. H. 305, 331 (167)
 Booth A. N. 102, 108 (182), 114, 121, 122 (40), 124 (99)
 Borasky R. 463, 468 (175)
 Borson H. J. 117, 123 (75)
 Bouin P. 284, 296 (289), 361, 377, 389 (87, 89), 451, 456, 457, 464 (20), 466 (82)
 Boulanger P. 100, 107 (169)
 Bourdillon R. B. 310, 312, 334 (279, 300), 335 (319, 323, 324, 325)
 Bourne G. 34, 37 (31)
 Bourquin A. 85, 91, 105 (55), 106 (112)
 Bouton 478, 484 (90).
 Boutwell P. W. 268, 291 (112, 113), 292 (114)
 Bowden F. P. 233, 249 (158)
 Bowen D. M. 403, 419, 432 (95, 96)
 Bowers R. E. 288, 297 (329)
 Bowie D. J. 193, 199 (1)
 Bowman D. E. 237, 250 (216)
 Bowman K. M. 125, 126, 140 (4)
 Boyd M. J. 171, 174 (91)
 Boyd W. L. 324, 337 (408)
 Boynton 283, 296 (294)
 Brabec L. B. 267, 291 (105)
 Bradburg J. T. 463, 468 (175)
 Bradford J. 283, 296 (294)
 Brady M. J. 310, 334 (280)
 Brandaleone H. E. 179, 186 (40)
 Brandscheidt, P. 63, 78 (181)

Bray W. E. 400, 413, 433 (177)
 Breslove B. B. 171, 174 (94)
 Breese B. B. 281, 294 (233, 234)
 Bretscher E. 285, 296 (307)
 Briggs G. M. 116, 124 (108), 135, 139,
 142 (85, 86), 204, 209, 210, 211,
 215 (10, 11, 12), 216 (38, 40, 42),
 462, 468 (183, 164)
 Brink R. 63, 78 (153)
 Brinkhous K. M. 366, 386, 390 (121),
 399, 400, 412, 413, 429 (26, 27,
 35), 430 (41, 68, 71, 72, 73), 433
 (174), 442, 445 (30, 31), 448, 450
 (12), 472, 482 (33)
 Brlow O. W. 289, 297 (344)
 Brömel H. 92, 106 (123)
 Brockman H. 272, 274, 277, 279, 287, 292
 (153, 155), 293 (199), 294 (237),
 296 (321, 326), 314, 315, 335
 (331), 337 (402, 403, 404)
 Broocks L. M. 306, 332 (200, 202)
 Brougher J. C. 458, 466 (103, 104)
 Brouha L. 64, 78 (161), 483 (65)
 Brown 436, 445 (5)
 Brown A. 305, 304, 306, 331 (147), 332
 (179, 180, 181, 182), 333 (239)
 Brown G. B. 149, 155, 156, 157 (45),
 158 (77), 196, 200 (50)
 Brown J. 177, 186 (7)
 Brown R. A. 206, 207, 211, 213, 216
 (23, 25, 26), 405, 407, 409, 431
 (110), 432 (120)
 Brown W. R. 366, 390 (110)
 Brozek J. M. 102, 108 (179), 478, 483 (70)
 Bruce H. M. 310, 334 (279)
 Bruce W. F. 208, 216 (34)
 Bruckner V. 254, 257, 260 (5)
 Buchman E. R. 51, 56, 77 (78, 80, 81,
 107)
 Buchanan K. S. 453, 465 (42)
 Buchheim C. R. 456, 466 (82)
 Buhs R. P. 121, 124 (101)
 Buell M. V. 265, 268, 289 (22)
 Букин В. С. 222, 224, 233, 235, 238, 239,
 240, 247 (85, 96), 249 (162), 251
 (224, 228, 229), 278, 279, 294
 (214)
 Bull L. B. 300, 303, 318, 324, 328 (47)
 Bundesen H. N. 304, 335 (307)
 Bunge G. 18
 Bunker J. W. M. 313, 335 (328)
 Burch E. P. 412, 430 (42)
 Burk D. 145, 148, 151, 155, 157 (15,
 36), 158 (70), 159, 172 (8)
 Burne M. C. 93, 105 (64)
 Burr G. O. 340, 341, 344, 347, 348,
 349, 351, 352, 355, 360, 361, 364,
 365, 366, 370, 372, 374, 375, 376,
 377, 379, 381, 386, 387 (12), 389
 (105), 390 (110), 391 (172, 188,

189), 392 (192, 193), 443, 445 (33),
 470, 482 (12)
 Burström D. 145, 151, 152, 156, 157 (16)
 Burtis M. P. 269, 292 (122)
 Busing K. H. 234, 249 (169)
 Busse A. 315, 337 (403, 404)
 Butenandt A. 463, 468 (168, 171)
 Butt H. R. 400, 401, 412, 414, 416, 427,
 429 (36), 430 (38, 43, 44, 52, 62,
 74), 431 (81), 432 (137), 434 (192),
 442, 445 (32)
 Butter R. E. 94, 107 (133, 134)
 du Buy H. G. 281, 295 (243)

C

Cagmiant P. 426, 435 (223), 442, 445
 (27)
 Cahan M. H. 303, 329 (86, 87, 88)
 Cailleau R. 240, 244, 251 (237, 238, 239),
 252 (290)
 Calvery H. O. 379, 391 (190), 443, 446
 (37)
 Calvin J. K. 303, 329 (79)
 Caldwell G. W. 304, 335 (308)
 Cameron G. 242, 251 (257)
 Cameron H. C. 283, 296 (292)
 Campbell C. J. 207, 211, 213, 216 (25,
 26)
 Campbell H. A. 411, 425, 427, 434 (182,
 183, 210, 212, 218), 440, 445 (22,
 24), 448, 450 (10)
 Campbell H. L. 222, 223, 225, 247 (79,
 86, 102, 103), 475, 481, 483 (61, 62,
 63), 484 (101)
 Campbell M. E. D. 220, 246 (19)
 Campbell W. P. 403, 405, 419, 431 (95,
 96, 97, 101), 432 (116)
 Campion J. E. 317, 336 (366)
 Camus 354, 389 (72)
 Cannon C. J. 386, 392 (230)
 Cannon M. D. 212, 216 (43)
 Capper N. S. 270, 275, 277, 292 (135),
 294 (202)
 Card L. E. 222, 247 (69), 362, 364, 365,
 378, 389 (92, 93, 98), 391 (187)
 Carleton R. 303, 329 (82)
 Carlson G. H. 114, 122 (37), 418, 432
 (142), 433 (143, 145)
 Carlson W. E. 444, 446 (46)
 Carpenter A. D. 119, 124 (93)
 Carr F. H. 270, 272, 292 (136), 293 (159)
 Carr J. L. 400, 412, 429 (33)
 Carrick C. W. 94, 105 (68), 222, 247
 (72), 288, 297 (338), 305, 331
 (148)
 Carter C. W. 204, 205, 215 (13, 14, 15),
 216 (16)
 Carter H. E. 197, 200 (59)
 Cartwright G. E. 117, 124 (86)

- Cartwright G. E. 117, 123 (80)
 Carvajal-Forero J. 136, 143 (107)
 Casparis H. 305, 331 (168)
 Cassie E. 305, 331 (149)
 Castaldi L. 453, 465 (41)
 Cavis A. W. 303, 329 (75)
 Cawley J. D. 286, 296 (313)
 Cerecedo L. 67, 79 (189)
 Centanni E. 205, 216 (19)
 Chadwick V. 95, 108 (201)
 Chance M. R. A. 412, 430 (53)
 Chaikoff I. L. 194, 195, 197, 199 (18),
 200 (33, 37, 54, 55, 56)
 Chambers R. 242, 251 (257)
 Chamberlain W. 28, 37 (21)
 Chandler J. P. 196, 197, 198, 199, 200
 (49, 50, 51, 52)
 Chanmann H. 233, 249 (164)
 Channon H. J. 194, 198, 199 (17), 200
 (62, 63, 64)
 Chargaft E. 418, 433 (144)
 Chase A. M. 92, 108 (194), 284, 295 (259,
 261)
 Chase E. 58, 77 (111)
 Cheldelin V. H. 72, 80 (227), 162, 163,
 173 (37), 438, 445 (21)
 Chen K. K. 140, 143 (124)
 Cheney G. 412, 434 (187)
 Cheney L. C. 403, 404, 405, 415, 416,
 419, 431 (99), 432 (118, 119, 121),
 433 (149)
 Chernyshev A. S. 418, 424, 433 (146,
 159)
 Cheymol J. 458, 467 (120)
 Chick H. 35, 37 (35), 49, 50, 76 (43,
 54, 55), 81, 83, 91, 104 (20, 33,
 34), 106 (114), 109, 110, 114, 116,
 117, 122 (14), 123 (50, 65, 78),
 128, 135, 139, 141 (40), 143 (88),
 219, 220, 222, 246 (15, 19, 20, 21),
 305, 331 (150)
 Chittenden R. H. 126, 135, 141 (7)
 Chin-Hua Wu 258, 261 (20)
 Chodat F. 276, 293 (177)
 Cholnoky L. 272, 274, 292 (144), 293
 (169)
 Christ A. 458, 466 (115)
 Christ R. E. 273, 275, 293 (164)
 Christensen K. 195, 200 (44)
 Christian W. 85, 86, 92, 97, 98, 99, 104
 (44, 45, 46), 105 (71), 106 (122),
 107 (143, 147), 135, 143 (96),
 456, 464, 466 (72), 468 (178).
 Claman J. 310, 334 (297)
 Clark A. B. 284, 295 (265)
 Clark E. P. 458, 460, 466 (99), 467 (136)
 Clark J. H. 305, 304, 331 (151), 335 (309).
 Clarke H. T. 51, 77 (79), 316, 317, 336
 (351)
 Clausen M. 379, 391 (189).
 Clausen S. W. 281, 294 (233, 234)
 Clayton M. M. 360, 377, 380, 389 (77),
 391 (181, 182).
 Clayton C. C. 281, 294 (235)
 Cleckley H. M. 85, 91, 92, 93, 97, 106
 (115).
 Clemmesen 283, 295 (253)
 Cline J. 51, 52, 53, 76 (85, 88)
 Coade E. N. 304, 335 (307)
 Coates M. E. 256, 257, 258, 259, 260 (12)
 Coehn I. 387, 393 (256)
 Coggeshall L. T. 184, 186 (33)
 Cohen E. 220, 222, 246 (24, 30)
 Cohen J. Y. 412, 430 (70)
 Cohn M. 196, 200 (50)
 Cohn W. E. 321, 337 (389)
 Coilleau R. 315, 336 (340)
 Cole W. C. 220, 246 (47) (48)
 Collip J. B. 458, 460, 466 (99), 467 (133,
 134, 135, 136)
 Collison D. L. 269, 292 (126)
 Combes A. J. 277, 294 (205)
 Comel M. 458, 467 (117)
 Cook D. H. 269, 292 (123)
 Coombes A. I. 444, 446 (50)
 Connel S. J. 226, 228, 248 (114, 127)
 Conner C. L. 195, 200 (37)
 Consolazio F. 64, 78 (161)
 Converse H. T. 471, 482 (19)
 Cooper C. 128, 141 (35)
 Cooper E. A. 48, 49, 75 (5), 76 (37, 47),
 81, 104 (14, 24)
 Cooper W. 63, 78 (154, 155)
 Coover H. W. Jr. 208, 216 (34)
 Copping A. M. 91, 106 (114), 109, 110,
 114, 122 (14, 42), 145, 156 (7),
 317, 336 (360), 343, 344, 388 (29)
 Corran H. S. 99, 107 (161)
 Corbet R. E. 272, 275, 287, 292 (161),
 296 (324)
 Corell J. T. 323, 337 (400)
 Cornish R. E. 342, 387 (20)
 Cottingham E. 427, 435 (224), 448, 450
 (11)
 Couer C. R. 460, 467 (155)
 Cosgrove K. W. 93, 105 (63), 478, 484
 (89)
 Coward K. H. 267, 269, 278, 287, 290
 (59, 60, 61), 291 (78), 292 (119),
 296 (322), 300, 303, 306, 310,
 316, 318, 324, 328 (32), 332 (198,
 199), 334 (284), 336 (355), 456,
 466 (81), 471, 482 (17)
 Cowgill G. R. 65, 79 (168), 85, 94, 102,
 105 (67), 117, 123 (76), 284, 295
 (276)
 Cowley I. O. 285, 296 (308)
 Cox E. G. 229, 248 (131)
 Cox R. P. 368, 392 (205, 206)
 Cox U. 305, 331 (149)

Cox W. M. 310, 31
 Cramer W. 266, 28
 297, 428,
 453, 465 (51)
 Crampe H. U. 351,
 Cravens W. W. 20
 Crawford J. H. 10
 Cravens W. W. 3
 Creed R. H. 277, 2
 Creighton M. 306,
 Cretzmeier G. H.
 Crimm P. D. 267,
 Crist J. W. 267, 26
 Crowfoot D. 50,
 Cufmann C. F. 47
 Cummings M. J.
 Currie D. W. 386
 Dalt F. S. 164, 1
 434 (185, 1
 Dahle C. D. 267,
 Daldorfe G. 125
 Dalmer O. 243, 2
 Dallyell E. J. 30
 Dam H. 346, 3
 389 (99,
 397, 398,
 408, 409,
 416, 419,
 4, 5, 6,
 431 (79,
 (153, 170
 (225), 448
 Dandliker W. 6
 Dangerfield L.
 Daniel E. 58,
 Daniels A. L.
 306, 332
 (234)
 Danielson L. S.
 Dann F. 166, 1
 409, 41
 483 (80)
 Dann W. J. 11
 127, 13
 (25), 14
 108, 10
 77), 46
 Darbi H. H. 3
 Darby W. J.
 208, 21
 Darling R. C.
 Davies A. W.
 297 (34
 Davis B. L. 90
 Davis D. E. 26
 Davis G. 266,
 Davis H. J. 10

Cox W. M. 310, 313, 311, 334 (282, 283)
Cramer W. 266, 284, 290 (31), 296 (296,
297), 428, 435 (230, 321, 232),
453, 465 (51)

Crampe H. U. 351, 389 (62)
Cravens W. W. 209, 216 (39)
Crawford J. H. 102, 108 (179)
Crawens W. W. 364, 389 (102)
Creed R. H. 277, 286, 294 (204), 296 (314)
Creighton M. 306, 332 (207)
Cretzmeyer G. H. 367, 390 (123)
Crimm P. D. 267, 288, 290 (33)
Crist J. W. 267, 269, 278, 290 (52, 53, 62)
Cuowfoot D. 50, 76 (71)
Cufmann C. F. 471, 482 (20)
Cummings M. J. 382, 392 (194)
Currie D. W. 386, 393 (233, 254)

D

Daft F. S. 164, 171, 173 (51), 411, 427,
434 (185, 186), 448, 450 (15)

Dahle C. D. 267, 291 (102)
Dalldorfe G. 125, 140 (1), 289, 297 (328)
Dalmer O. 243, 252 (284)

Dalyell E. J. 305, 331 (150)
Dam H. 346, 364, 366, 386, 388 (36),
389 (99, 100, 101), 394, 395,
397, 398, 399, 400, 401, 406, 407,
408, 409, 411, 412, 413, 414, 415,
416, 419, 426, 427, 429 (1, 2, 3,
4, 5, 6, 15, 17), 430 (39, 40),
431 (79, 80), 432 (129, 130), 433
(153, 170, 176), 434 (194), 435
(225), 448, 449, 450 (7)

Dandliker W. 63, 78 (154)
Dangerfield L. F. 245, 252 (293)
Daniel E. 58, 59, 77 (110)
Daniels A. L. 49, 76 (41), 81, 104 (18),
306, 332 (200, 201, 202, 203), 333
(234)

Danielson L. S. 267, 291 (92)
Dann F. 166, 173 (67), 213, 217 (55, 56),
409, 410, 415, 432 (127), 476,
483 (80)

Dann W. J. 110, 116, 122 (15), 123 (64),
127, 131, 132, 133, 136, 137, 141
(25), 142 (72, 73, 78), 143 (103,
108, 109), 456, 462, 466 (75, 76,
77), 467 (158), 468 (159, 162)

Darbi H. H. 316, 317, 336 (351)
Darby W. J. 85, 93, 102, 105 (61, 63),
208, 216 (32), 478, 484 (87, 89)

Darling R. C. 64, 78 (161), 478, 483 (65)
Davies A. W. 279, 281, 294 (220, 221),
297 (346)

Davis B. L. 90, 106 (95)
Davis D. E. 267, 278, 290 (58, 63)
Davis G. 266, 283, 290 (30)
Davis H. J. 102, 106 (128)

Davis H. P. 348, 349, 388 (53)

Davis M. 24, 36 (12), 49, 75 (26, 27, 28),
81, 103 (2, 3, 4), 264, 289 (6, 10,
11, 14)

Davis T. H. 419, 432 (142)

Day P. L. 85, 93, 105 (61, 62, 63), 208,
216 (31, 33, 32) 478, 484 (87, 88
89)

Day H. C. 279, 294 (216)

Day H. G. 125, 140 (1)

Defago G. 61, 78 (127)

Deffner M. 92, 106 (119)

Delf E. M. 220, 246 (25)

Delfs E. 414, 434 (189)

Dell B. L. 206, 216 (23)

De Masters C. U. 194, 195, 199 (14)

Demole V. 102, 108 (198), 233, 244, 249,
(161), 252 (228), 380, 387, 392
(219), 393 (255)

Demole W. 458, 466 (115, 166)

Denes-Goetz J. 310, 334 (273)

Dennett R. H. 304, 335 (308)

Dennison R. 92, 108 (191)

Deppe M. 312, 335 (326)

De Sanctis A. D. 306, 332 (204)

Detwiber S. R. 284, 295 (270)

Devaney G. M. 317, 336 (368)

De Vaugh N. N. 153, 158 (62)

Devirian P. S. 63, 78 (147), 115, 123
(52), 130, 134, 139, 142 (68, 69)

Девятнин В. А. 224, 249 (157)

Dewan J. G. 99, 107 (163)

Diakow F. A. 372, 391 (159, 160)

Diaz L. A. 179, 186 (41)

Dick 229, 248 (133)

Dicken D. M. 151, 158 (58), 162, 163,
172 (34), 180, 182, 185, 186 (15,
28), 436, 445 (11)

Dietzel E. 380, 392 (215)

Dilley W. E. 144, 156 (2)

Dingemanse E. 267, 291 (108), 350, 369,
388 (56), 390 (135)

Dirschendorfer O. 235, 237, 249 (181)

Dithmar K. 311, 312, 313, 314, 335 (320)

Dittmer K. 150, 157 (47), 155, 156, 158
(77, 78)

Doft F. S. 195, 200 (36)

Doherty D. G. 428, 434 (215)

Dohrn M. 371, 391 (155), 463, 468 (168)

Doisy E. A. 396, 401, 403, 404, 405, 406,
408, 409, 415, 416, 419, 429 (10),
431 (85, 86, 87, 98, 99, 100, 105),
432 (118, 119, 120, 121, 125, 138),
433 (149)

Dolliver M. A. 405, 431 (108)

Dols M. J. L. 321, 337 (387, 388)

Donaldson H. H. 374, 391 (170)

Donarth W. F. 279, 294 (241)

Donath W. 50, 76 (60, 61, 62)

van Donk 443, 446 (39)

Dorcas M. J. 306, 332 (205)
 Dorfman A. 129, 133, 137, 142 (63), 143
 (115), 166, 171, 174 (76, 94)
 Dorfman F. 65, 79 (169), 93, 102, 107
 (132), 116, 123 (67), 165, 173 (61)
 Dornow A. 72, 80 (223, 224)
 Dondoroff M. 92, 102, 108 (187)
 Douglas M. 451, 464 (5)
 Dow O. D. 306, 333 (237, 238)
 Doyle L. P. 300, 318, 320, 328 (36),
 336 (373, 374), 458, 466 (109, 110)
 Drake T. 323, 337 (398)
 Drea W. F. 91, 106 (110)
 Dreker L. 155, 156, 158 (82), 448, 450
 (14)
 Drew A. H. 284, 296 (296, 297), 428, 435
 (230, 231, 232)
 Drill V. A. 453, 465 (44, 45, 46, 55, 56)
 Drinker P. 305, 332 (184, 185)
 Drummond J. C. 81, 103 (8), 104 (12),
 39, 47 (5), 49, 75 (32, 34), 220,
 246 (26), 247 (56), 265, 267, 269,
 270, 272, 275, 277, 278, 280, 289
 (13, 21), 290 (60), 291 (78, 79,
 96), 292 (119, 121, 134, 140),
 293 (158), 294 (210), 300, 305, 317,
 318, 321, 324, 328 (32, 34), 331
 (152), 336 (361), 337 (282), 341,
 387 (18, 19), 380, 392 (217), 456,
 459, 463, 466 (79), 468 (165),
 471, 473, 482 (17), 483 (44)
 Dubin H. E. 267, 291 (77, 81)
 Duecker W. W. 145, 156 (8), 159, 172 (2)
 Duggar R. J. 276, 293 (187)
 Duliere W. 270, 275, 292 (134)
 Duncan C. W. 471, 482 (20)
 Dunn L. C. 300, 318, 324, 328 (46)
 Dureuil E. 310, 334 (298)
 Dutcher R. A. 59, 78 (118), 90, 106 (98),
 220, 246 (27), 267, 291 (102),
 305, 331 (153, 165), 332 (206,
 207, 208), 448, 450 (6)
 Du Vigneaud V. 196, 197, 198, 199, 200
 (49, 50, 51, 52)
 Dye M. 267, 269, 278, 290 (52, 53, 62)
 Dyer F. J. 456, 466 (81)
 Dyke H. W. 220, 246 (28)

E

Eakin Ester 150, 157 (48)
 Eakin R. E. 116, 123 (60), 150, 155,
 157 (48), 158 (72, 73), 444, 446
 (45)
 Earle A. 162, 163, 166, 172 (35), 174 (72)
 Earp J. K. 305, 331 (154)
 Eastcott E. V. 145, 156 (10), 159, 172
 (4, 6, 7), 187, 189, 191 (5), 448,
 450 (19)
 v. Ebner V. 354, 389 (68)

Eckardt R. E. 85, 106 (115), 91, 92, 93,
 97, 106 (115), 111, 120, 122 (26),
 124 (93), 195, 200 (40)
 Eckelen M. 271, 292 (138)
 Eckles C. H. 221, 247 (64, 65), 297
 (334), 305, 331 (161)
 Eckstein H. C. 197, 198, 200 (57, 60)
 Eddy W. H. 50, 76 (63, 64), 125, 140
 (1), 201, 202, 215 (2), 222, 247
 (81), 297 (238), 306, 332 (209)
 Edgar C. E. 91, 106 (114), 144, 123 (48),
 160, 172 (20), 216 (17)
 Edgington B. H. 300, 318, 324, 328 (30,
 31)
 Edie C. 49, 75 (11)
 Edisbury J. R. 285, 296 (304)
 Edmund C. 283, 284, 295 (253), (257)
 Ефимов В. В. 35, 37 (39), 125, 140 (3),
 240, 251 (246)
 Egana E. 64, 78 (161), 478, 483 (65)
 Eggleston L. 69, 79 (205, 206)
 Eggleton P. 267, 278, 290 (61)
 Eijkman C. 25, 26, 27, 28, 29, 30, 36
 (15, 16, 17), 64, 75 (3), 81, 103
 (9)
 Einarson L. 341, 366, 387 (16), 480,
 484 (98)
 Eitzhugh O. H. 379, 391 (190)
 Eliman P. 234, 250 (191)
 Eliot M. M. 472, 483 (39)
 Eller I. I. 179, 186 (41)
 Ellinger P. 85, 92, 104 (49, 50, 51), 106
 (117)
 Ellison E. J. 284, 295 (282)
 Ellison J. B. 266, 290 (32)
 Elmby A. 255, 260 (8)
 El-Sadr M. M. 114, 123 (48, 50)
 Elvehjem C. A. 97, 102, 107 (141), 108
 (182), 114, 116, 117, 121, 122 (40,
 44), 123 (77), 124 (85, 98, 99, 108),
 127, 130, 132, 135, 136, 137, 138,
 139, 141 (28, 31), 142 (64, 85,
 86), 143 (104, 120, 127), 152, 154,
 155, 156, 158 (64, 67, 71), 160,
 161, 164, 165, 166, 167, 171, 172
 (18, 19, 21), 173 (53, 54, 57, 58),
 174 (74, 80), 180, 186 (19), 193,
 195, 199 (9), 200 (30), 204, 208,
 209, 210, 211, 212, 215 (7, 8,
 9, 10, 11, 12), 216 (36, 38, 40,
 42, 43), 262, 263 (1, 2, 4), 336
 (354), 366, 390 (120), 389, 390 (120),
 411, 427, 434 (184), 437, 444, 445
 (15), 446 (50), 462, 468 (163, 164),
 480, 484 (95)
 Elvers C. F. 305, 308, 333 (244)
 Embree N. D. 285, 286, 287, 296 (308,
 317, 320)
 Emerson O. H. 112, 122 (34), 341, 342,
 343, 344, 346, 380, 385, 386, 387

(16), 388 (23, 24, 30, 31, 32, 33, 34),
 392 (200), 444, 446 (40)
 Emerson G. A. 73, 80 (233), 102, 108 (202),
 112, 122 (34), 155, 156, 158 (81),
 166, 173 (68), 342, 343, 344, 346,
 347, 366, 374, 380, 385, 386, 388
 (23, 24, 30, 31, 49), 390 (115, 117,
 118), 392 (200), 438, 439, 440, 444,
 446 (40, 51, 52), 448, 450 (17)
 Emmett A. D. 49, 76 (38), 81, 104 (14),
 206, 207, 211, 213, 216 (23, 25,
 26), 222, 247 (68), 265, 283, 289
 (16), 405, 407, 409, 419, 431 (110,
 111), 432 (111, 120)
 Emte W. 380, 392 (215)
 Ender F. 364, 389 (97)
 Engel R. W. 196, 200 (46)
 Энгельгардт В. А. 233, 238, 249 (162),
 251 (228)
 Энгельс Ф. 33, 37 (26)
 Engstrand O. 220, 246 (47)
 Entenman C. 194, 195, 199 (18), 200 (33)
 Epprecht A. 416, 432 (139)
 Epps H. M. R. 118, 124 (113)
 Eppstein S. 386, 390 (124)
 Eppstein S. 367, 390 (124)
 Erlichman E. 242, 251 (256)
 Escher R. 380, 392 (222, 226)
 Эскин И. А. 478, 484 (86)
 Espe D. L. 386, 392 (230)
 von Euler B. 267, 269, 278, 291 (109),
 292 (124, 125), 294 (212)
 von Euler H. 91, 92, 99, 106 (111, 113),
 107 (156, 157, 158, 164), 108 (193,
 195), 135, 136, 143 (90, 93, 94,
 95, 97, 99, 100, 101), 232, 236,
 249 (150), 250 (205), 263 (6), 267,
 269, 272, 278, 280, 285, 286, 287,
 291 (109), 292 (124, 125, 148), 294
 (212, 225), 296 (310, 323, 327),
 369, 390 (143), 456, 464, 466 (73,
 85, 86)
 Evans C. A. 444, 446 (46)
 Evans E. A. 64, 78 (162), 85, 91, 92,
 93, 95, 97, 106 (115), 107 (136),
 116, 123 (63), 125, 140 (2), 148,
 149, 155, 157 (40), 158 (74), 163,
 164, 165, 166, 171, 173 (46, 53),
 189, 191 (15), 194, 195 (20)
 Evans H. M. 73, 79 (210, 211), 112,
 122 (33, 34), 166, 173 (68), 284,
 295 (279, 284), 338, 340, 341,
 342, 343, 344, 346, 347, 348, 349,
 350, 351, 352, 353, 355, 360, 361,
 364, 365, 366, 370, 371, 372, 374,
 375, 376, 377, 380, 381, 385, 386,
 387 (4, 5, 11, 12, 15, 20), 388 (23,
 24, 30, 31, 49, 57, 60), 389 (65,
 105), 390 (115, 117, 118), 391
 (172), 392 (192, 193, 200, 201),

443, 444, 445 (33), 446 (40), 454,
 456, 465 (59), 466 (80), 470, 473,
 482 (5, 7, 12), 483 (43)

Evans W. C. 49, 75 (11), 171, 174 (92)
 Everett G. 64, 79 (167)
 Eving D. T. 406, 408, 432 (140), 433
 (150)

F

Fabre R. 317, 336 (359)
 Faith E. H. 184, 186 (32)
 Fairhall L. T. 305, 331 (156)
 Falconer E. H. 428, 435 (233)
 Falk I. S. 304, 335 (307)
 Farber S. 323, 337 (399)
 Faulkner J. M. 234, 250 (194)
 Faure W. 463, 468 (168)
 Faust W. 243, 252 (282)
 Feenecy R. E. 162, 163, 166, 172 (35),
 174 (72)
 Fein H. D. 125, 126, 140 (4)
 Feldcher A. 303, 329 (79)
 Fellner O. O. 371, 391 (154), 463, 468
 (167)
 Ferdmann D. 453, 465 (40)
 Fernholz E. 311, 312, 313, 314, 315, 335
 (320, 336, 337), 342, 343, 388 (25),
 402, 404, 405, 407, 415, 416, 417,
 419, 420, 431 (93, 94, 108, 109),
 432 (112, 113)
 Ferry E. L. 49, 76 (40), 81, 104 (17)
 Fiechter N. 400, 413, 433 (180)
 Field J. B. 415, 425, 434, (197, 209)
 Fieser L. F. 403, 404, 405, 406, 407, 408,
 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422,
 424, 426, 431 (95, 96, 97, 101, 102,
 103), 432 (114, 115, 116, 117, 134,
 141)
 Fieser M. 403, 431 (95)
 Fildes P. 177, 186 (4, 5), 436, 445 (3)
 Finday L. 303, 306, 330 (107), 333 (240)
 Finland M. 185, 186 (39)
 Findlay G. M. 146, 154, 157 (24), 180,
 186 (18), 222, 247 (75)
 Finkelstein J. 51, 52, 77 (88), 162, 172
 (23)
 Fischer 193, 199 (2)
 Fischer 398, 429 (14)
 Fischer C. V. 448, 450 (22)
 Fischer O. 129, 142 (52)
 Fischmann C. F. 310, 321, 335 (319),
 337 (391)
 Fish M. 219, 246 (6)
 Fisher L. 305, 331 (157)
 Fitzhughe O. G. 443, 446 (37)
 Fleming W. D. 305, 331 (158)
 Flexer L. A. 128, 142 (44)
 Fliegelman M. T. 412, 430 (57)
 Flynn J. E. 400, 412, 430 (60), 432 (123)

Folch J. 189, 191, 192, (19, 20)
 Folconer E. H. 284, 296 (298)
 Фомин С. В. 236, 250 (210)
 Folkers K. 111, 113, 118, 120, 122, (29, 30, 31, 36), 124 (94, 110), 148, 155, 156, 157 (43), 158 (76), 162, 172 (23), 208, 216 (35)
 Follett D. W. 310, 334 (301)
 Follis R. H. 117, 123 (80), 472, 483 (39)
 Foltz E. E. 478, 483 (66)
 Foote F. S. 400, 412, 429 (33)
 Forbes W. H. 478, 483 (65)
 Ford F. L. 224, 247 (90)
 Ford Z. W. 102, 108 (189)
 Foster C. 65, 79 (169), 93, 102, 107 (132), 116, 123 (67), 165, 173 (61)
 Foster E. G. 281, 294 (231, 232)
 Foster R. H. K. 416, 432 (135)
 Foster W. L. 320, 336 (376)
 Foster W. Z. 458, 466 (92), 467 (125)
 Fouts P. J. 110, 116, 117, 122 (16), 123 (68, 74), 124 (83), 127, 128, 141 (26, 32), 164, 171, 173 (56)
 Fox F. W. 245, 252 (293)
 Fox J. 65, 79 (168)
 Fraenkel G. 102, 108 (200), 447, 450 (5)
 Frank H. A. 412, 430 (45)
 Franke W. 92, 106 (119)
 Frandsen H. 267, 290 (51)
 Franz V. K. 303, 329 (77)
 Fraps G. S. 288, 290 (40)
 Franser H. 28, 37 (20), 48, 49, 75 (4), 76 (36)
 Frazier W. D. 453, 465 (48)
 Fred E. B. 283, 293 (175)
 Frei P. 87, 90, 99, 105 (79), 107 (145, 146)
 Frey C. N. 116, 123 (59), 162, 163, 173 (40)
 Freytag R. M. 288, 337 (412)
 Fricke H. H. 237, 250 (215)
 Friderichsen C. 283, 284, 295 (257)
 Fridericia L. S. 283, 295 (251)
 Friedberger E. 146, 147, 157 (19)
 Friedman G. S. 463, 468 (173)
 Friedman M. N. 463, 468 (173, 174)
 Friedman J. 305, 331 (146), 367, 390 (128)
 Friese A. 464, 468 (178)
 Fries N. 61, 78 (125, 126), 189, 190, 191, 192 (21, 23)
 Fritzsche H. 88, 105 (83, 85), 342, 346, 380, 388 (29), 392 (211, 212, 216, 221, 222, 226)
 Fröbrich G. 447, 450 (4)
 Frölich T. 29, 218, 219, 220, 222, 225, 245 (2, 3), 246 (4, 7, 29)
 Fromageot C. 56, 77 (103), 276, 277, 293 (184)
 Fromherz 458, 466 (116)

Frost D.B. 166, 173 (67)
 Frost D.V. 117, 123 (77), 124 (85), 213, 217 (55, 56), 476, 483 (89)
 Fry E. M. 403, 405, 417, 419, 431 (95, 96, 97, 101), 432 (116, 134)
 Fulmer E. J. 145, 156 (8), 159, 172 (2), 381, 392 (191)
 Funk C. 25, 29, 30, 31, 32, 33, 36 (13), 37 (22, 23, 24), 38, 47 (12), 48, 49, 64, 75 (6, 7, 8, 9, 14, 15, 30), 81, 103 (6), 104 (10), 128, 142 (43), 267, 291, (77, 81), 451, 453, 464 (1, 2, 3, 4, 5)
 Fürst V. 219, 225, 246 (5)

G

Gale E. F. 118, 124 (113, 117)
 Gallagher T. F. 354, 389 (76)
 Gander 478, 484 (91)
 Gardner 284, 296 (291)
 Garrison E. A. 320, 337 (381), 458, 459, 466 (95)
 Gartz C. 236, 250 (205)
 Gates M. D. 403, 404, 405, 419, 431 (96, 101), 432 (116)
 Gates F. L. 458, 466 (98)
 Gätzi-Fichter M. 171, 174 (97)
 Gavin G. 92, 106 (121), 117, 124 (89), 155, 158 (69), 190, 192 (29)
 Geiger A. 285, 296 (307), 380, 392 (214), 401, 405, 406, 408, 431 (80, 82, 83, 84), 433 (170)
 Geller F. C. 372, 391 (161)
 Gerstl B. 476, 483 (81)
 Gerstenberger H. J. 305, 331 (159, 160)
 Ghosh A. R. 236, 237, 250 (188)
 Getger A. 286, 296 (312)
 Gibbons R. 267, 291 (107)
 Gierhake J. 386, 393 (234)
 Gillam A. E. 285, 286, 296 (303, 305)
 Gillern K. 306, 332 (210)
 Gillespie J. M. 177, 178, 180, 185, 186 (6), 436, 445 (4, 12), 448, 450 (21)
 Gillet 460, 467 (155)
 Girond A. 224, 240, 248 (98, 99), 251 (263, 264)
 Girond M. 224, 248 (98)
 Givens M. H. 220, 246 (30—35)
 Glanzman A. E. 284, 296 (299), 428, 435 (234)
 Glavind J. 346, 364, 366, 386, 388 (36), 389 (99, 100), 401, 406, 407, 408, 409, 411, 412, 414, 415, 416, 419, 430 (39, 40), 431 (79, 80), 432 (129, 130), 434 (194)
 Глазунов М. Ф. 241, 251 (248, 249)
 Глазунова М. 222, 247 (85)
 Gley 354, 389 (72)
 Glynn H. E. 346, 388 (39)

Glick D. 225, 248 (109, 101)
 Glimm E. 371, 391 (157), 463, 468 (170)
 Godden W. 300, 316, 318, 324, 328 (33)
 Goerner A. 281, 294 (229, 230)
 Goerner M. 281, 294 (229, 230)
 Goese M. A. 129, 142 (53)
 Goetchins G. R. 183, 184, 186 (29, 34),
 437, 445 (13)
 Goettsch M. 366, 390 (106)
 Goldberg S. A. 305, 331 (171)
 Goldberger J. 50, 76 (56, 57), 83, 84, 85,
 104 (35, 36), 109, 121 (1, 2), 126,
 127, 141 (5, 6, 8, 9, 10, 11, 12,
 13, 14, 15, 17, 18)
 Goldblatt H. J. 194, 195, 199 (22), 200
 (45), 267, 283, 290 (26), 306,
 332 (211)
 Goldfarb A. R. 476, 483 (81)
 Golding J. 267, 291 (79), 300, 318, 324,
 328 (32, 34), 471, 482 (17)
 Goldman L. 412, 430 (75)
 Conce J. E. 366, 386, 390 (120)
 Goodyear C. H. 159, 172 (9)
 Gooch M. E. 306, 332 (212)
 Goodale H. D. 320, 336 (375), 458, 466
 (96)
 Goodwin T. W. 284, 295 (269)
 Gording R. 128, 142 (44)
 Gordon E. S. 164, 166, 171, 173 (53)
 Gorham P. 62, 78 (135)
 Goss H. 102, 108 (181, 183), 114, 121,
 122 (39), 121, 124 (100), 163, 173
 (45), 448, 450 (6)
 Gottlieb K. 305, 331 (162)
 Gottlich S. F. 245, 252 (293)
 Gottlie H. 347, 377, 388 (47)
 Goudsmit J. 67, 79 (187)
 Gowen J. W. 306, 332 (212)
 Grab W. 315, 335 (339)
 Grady H. G. 195, 200 (34)
 Graeves J. E. 315, 336 (342)
 Graf L. 425, 434 (215)
 Graham W. R. 396, 397, 429 (7, 8)
 Grant H. M. 130, 138, 142 (65)
 Grant J. H. B. 458, 466 (98)
 Grave G. 236, 250 (207)
 Gray E. L. 272, 286, 293, (160), 296
 (313)
 Graybiel A. 64, 78 (161), 478, 483 (65)
 Greaves J. D. 399, 400, 412, 429 (22, 23,
 24, 28, 29) 448, 450 (8)
 Green D. E. 66, 68, 79 (181, 182, 183),
 99, 100, 107 (161, 163, 166), 305,
 331 (146)
 Green H. F. 95, 108 (201)
 Green H. N. 180, 185, 186 (16), 266, 283,
 290 (28, 30), 295 (244, 245)
 Green R. G. 444, 446 (46)
 Green M. N. 166, 174 (78)
 Greenbaum F. R. 310, 334 (285)

Greenberg D. M. 321, 337 (389)
 Greene J. 62, 75, 77 (100)
 Greenvald I. 458, 459, 466 (100, 101,
 102), 467 (131, 132)
 Greslin J. G. 102, 108 (199), 171, 174
 (100)
 Grewe R. 51, 52, 76 (86)
 Griesse A. 99, 107 (147)
 Griffith W. H. 193, 195, 196, 199 (10),
 200 (43, 47, 48)
 Grijs G. 28, 36 (18)
 Grile G. 412, 430 (51)
 Gross L. 456, 458, 459, 466 (78, 100,
 101, 102), 467 (132)
 Grossman A. M. 400, 413, 433 (175)
 Grundman C. 274, 293 (166, 167)
 Grüssner A. 162, 171, 172 (24), 174 (97),
 232, 243, 249 (153, 156), 252 (283,
 287)
 Gschaidner B. 313, 335 (330)
 Guerrant N. B. 213, 216 (50)
 Guerry D. 400, 413, 433 (177, 178)
 Guest M. G. 425, 434 (219)
 Gug R. A. 303, 316, 330 (102)
 Guggenheim K. 234, 250 (196)
 Guggenheim R. 368, 392 (210)
 Guha B. C. 236, 237, 243, 250 (188), 252
 (273)
 Guilbert H. R. 267, 279, 284, 288, 290
 (36, 37, 38), 294 (240), 295 (277,
 278), 471, 482 (15)
 Guirard B. M. 119, 124 (92)
 Gullickson T. W. 305, 331 (161)
 Gulliermond A. 90, 105 (90), 276, 293
 (188)
 Gulliken T. W. 324, 337 (408)
 Gunness M. 155, 156, 158 (80)
 Gunsalus I. C. 118, 124 (114, 115, 116,
 119), 208, 216 (34)
 Günter G. 99, 107 (158, 164), 287, 296
 (327), 381, 392 (228)
 Gunter L. 305, 317, 331 (170), 336 (361)
 Gurin S. 50, 76 (65), 201, 202, 215 (2)
 Gustavson R. C. 303, 329 (88)
 Gutman M. B. 303, 329 (77)
 György P. 85, 86, 91, 92, 93, 97, 104 (40—
 43, 52, 53), 105 (54, 58, 59, 60,
 72), 106 (115, 116), 107 (140), 109,
 110, 111, 112, 114, 116, 120, 122
 (6—13, 17, 25, 26, 41), 124 (97),
 127, 141 (19—23, 27), 144, 147,
 148, 149, 150, 151, 153, 156 (3),
 157 (30—37), 159, 171, 172 (8),
 174 (98), 194, 195, 199 (22), 200
 (40, 45), 305, 331 (162), 444, 446
 (49), 476, 483 (78)

H

Haagen-Smit A. J. 61, 75, 78 (131), 117,
 124 (84), 152, 158 (59), 239, 251 (240)

Haas E. 99, 107 (155, 162)
 Haber E. S. 267, 278, 290 (65)
 Haig C. 284, 295 (259, 262)
 Halbrook E. R. 396, 429 (9)
 Hale F. 471, 482 (21, 22, 23)
 Hall G. E. 396, 429 (7)
 Hall W. L. 90, 105 (93)
 Halliday N. 112, 122 (33)
 Halpin G. 102, 106 (126)
 Halpin J. G. 204, 209, 215 (7), 216 (39),
 222, 247 (66, 71), 398, 408, 429
 (16)
 Hamilton B. 320, 336 (377)
 Hamilton J. D. 195, 200 (32)
 Hamilton T. S. 121, 124 (105), 362, 378,
 389 (93), 391 (187)
 Hamner C. 62, 78 (136)
 Hamner K. C. 235, 250 (185, 187)
 Handler P. 137, 143 (108, 109), 456,
 462, 466 (76, 77), 468 (162)
 Handley W. R. 171, 174 (92)
 Hanning F. 306, 333 (235)
 Hanson H. T. 379, 391 (188)
 Happold F. C. 171, 174 (92)
 Harden A. 220, 246 (36, 37, 38, 39),
 247 (57, 58)
 Harnappo G. O. 327, 337 (415, 416)
 Harrer C. J. 243, 252 (269)
 Harris K. D. 460, 467 (151)
 Harris L. J. 109, 110, 116, 122 (11),
 127, 128, 135, 139, 141 (22, 34),
 142 (87), 205, 216 (18), 231, 234,
 248 (140), 249 (145, 171), 250
 (189, 190, 191, 192), 321, 337 (383)
 Harris P. L. 285, 281, 296 (308), 297
 (347), 368, 380, 392 (207, 208,
 209, 213)
 Harris R. S. 313, 335 (328)
 Harris S. A. 111, 113, 118, 120, 122 (29,
 30, 31, 36), 124 (94, 96, 110), 148,
 155, 156, 157 (43), 158 (76), 162,
 172 (23), 208, 216 (35)
 Harrison D. C. 236, 250 (209)
 Harrison H. C. 323, 337 (401)
 Harrison H. E. 323, 337 (401)
 Hart E. B. 97, 102, 106 (126), 107 (141),
 108 (182), 114, 116, 121, 122 (40),
 124 (98, 99, 108), 135, 139, 142
 (85, 86), 152, 156, 158 (67), 195,
 200 (30), 204, 209, 210, 211, 212,
 215 (7, 8, 9, 10, 11, 12), 216 (38,
 39, 40, 42, 43), 220, 222, 246
 (40), 247 (66, 71), 262, 263 (1, 2),
 267, 284, 288, 289 (19), 302, 303,
 305, 306, 316, 324, 327 (19), 329
 (70, 71), 332 (213, 214), 333 (235),
 336 (354), 337 (407), 398, 408,
 429 (16), 458, 462, 467 (123), 468
 (163, 164)
 Hart G. H. 267, 279, 284, 288, 290 (35,

37), 294 (240), 295 (278), 471,
 482 (15)
 Hartley J. 59, 77 (117)
 Hartmann 369, 390 (133)
 Hartman J. I. 305, 331 (159)
 Hartwell G. A. 221, 247 (74)
 Harvey H. I. 127, 141 (29)
 Harvey S. C. 242, 251 (260)
 Hasse K. 99, 107 (157)
 v. Hasselt W. 151, 157 (51), 191, 192 (32)
 Hastings A. B. 458, 467 (128)
 Hathaway M. L. 348, 388 (53)
 Hauge E. 149, 150, 157 (44, 47)
 Hauge S. M. 94, 105 (68), 222, 247 (72),
 267, 269, 278, 291 (73, 74), 297
 (338)
 Haurowitz F. 369, 390 (132)
 Hausen S. V. 90, 106 (99), 235, 236, 239,
 249, (183), 276, 293 (185)
 Hawk P. B. 267, 291 (82)
 Hawkins W. B. 399, 429 (25, 26)
 Haworth R. 232, 249 (154)
 Haworth W. N. 229, 248 (130)
 Hawthorne J. R. 236, 250 (209)
 Hays H. W. 453, 465 (56)
 Heath C. 64, 78 (161)
 Heaton T. B. 303, 329 (78)
 Hecht S. 284, 295 (259, 260, 261, 262,
 263, 264)
 Hefenstein A. 272, 273, 292 (142, 151)
 Hegsted D. M. 121, 124 (98), 195, 200
 (30), 204, 208, 209, 215 (10),
 216 (36)
 Heilborn I. M. 274, 275, 285, 286, 293
 (174), 296 (303, 305).
 Heilron I. M. 272, 293 (158)
 Heiman M. 92, 108 (192)
 Heise F. H. 234, 250 (195)
 Heiwinkel H. 136, 143 (100)
 Helman D. 306, 307, 308, 332 (195, 196,
 197)
 Helmer O. M. 110, 116, 117, 122 (16),
 123 (68, 74), 127, 128, 141 (26, 32),
 164, 171, 173 (56)
 Heller C. G. 455, 467 (142)
 Heller V. C. 381, 391 (191)
 Heller V. G. 288, 297 (333) 377, 392 (191)
 Hellman L. M. 414, 434 (188, 189), 472,
 482 (35)
 Hellström H. 99, 107 (156), 269, 292 (124)
 Henderson 220, 246 (52, 53)
 Henderson L. M. 114, 122 (44)
 Hendrick E. G. 49, 76 (51), 81, 83, 104,
 127, 141 (16)
 Hendricks J. B. 327, 337 (412, 413)
 Hennessy D. 67, 79 (189)
 Henry K. M. 317, 336 (366, 372)
 Henshell A. F. 102, 108 (179), 478, 483
 (69, 70)
 Hepding 415, 416, 419 434 (126)

Herb. F. 370, 390
 Herbert D. 66, 22
 Herbert R. W. 22
 (155)
 Herbert W. O. 3
 Hermano A. J. 1
 Hershey J. M. 4
 Hertz S. 453, 4
 Herzenberg H. 1
 Hess A. 35, 37 (1
 233, 246 (6
 41, 42, 43,
 249 (163),
 304, 305, 3
 316, 318, 3
 328 (37, 3
 56, 57, 58
 132, 133,
 (137, 139,
 332 (188, 1
 196, 197, 2
 243, 252, 2
 260), 335
 378), 337 (1
 (107), 467
 Hess J. H. 303
 Hessler M. C. 3
 Hetler R. A. 26
 Heudebert 310,
 Heuser G. F. 94,
 129, 130)
 208, 213,
 57), 300,
 Hewer E. E. 3
 Heyl D. 118, 12
 Heyl F. W. 305
 Heyroth F. 53
 Hickman J. O.
 Hickman K. C.
 392 (207,
 Higgins G. M. 3
 (90, 91, 9
 Hightower D. P.
 174 (101)
 Hill L. 305, 30
 Hill N. G. 234,
 Hines H. M. 341
 390 (119,
 Hirby R. H. 2
 Hirsch P. 224, 2
 (133, 142
 Hirsch W. 231,
 Hirschberger C.
 Hirst E. L. 229,
 249 (147,
 Hoag E. H. 162
 Hobson 64, 78
 Hochberg M. 11
 Hodson A. Z.
 (49), 195,

Herb. F. 370, 390 (144, 145)
 Herbert D. 66, 79 (181, 182)
 Herbert R. W. 229, 232, 248 (132), 249 (155)
 Herbert W. O. 317, 336 (363)
 Hermano A. J. 267, 278, 290 (64)
 Hershey J. M. 193, 199 (3, 4, 5, 7)
 Hertz S. 453, 465 (49)
 Herzenberg H. 137, 143 (110)
 Hess A. 35, 37 (38), 219, 220, 222, 225, 233, 246 (6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 41, 42, 43, 44), 247 (78), 248 (106), 249 (163), 298, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 316, 318, 320, 321, 324, 327 (1, 15), 328 (37, 38, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58), 330 (127, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136), 331 (137, 139, 140, 141, 142, 143, 144), 332 (188, 189, 190, 191, 192, 195, 196, 197, 215, 216), 333 (217, 218, 243, 252, 253, 254, 258), 334 (259, 260), 335 (303, 306), 336 (370, 378), 337 (386, 390), 458, 459, 466 (107), 467 (129, 130)
 Hess J. H. 303, 329 (79)
 Hessler M. C. 302, 329 (66)
 Hetler R. A. 267, 278, 291 (72)
 Heudebert 310, 334 (298)
 Heuser G. F. 94, 102, 105 (69), 106 (128, 129, 130), 147, 152, 157 (25), 208, 213, 214, 216 (34), 217 (54, 57), 300, 318, 328 (39, 40)
 Hewer E. E. 353, 389 (66)
 Heyl D. 118, 120, 124 (94, 110)
 Heyl F. W. 305, 306, 332 (214)
 Heyroth F. 53, 77 (91)
 Hickman J. O. 306, 333 (228)
 Hickman K. C. D. 281, 297 (347), 368, 392 (207, 208, 209)
 Higgins G. M. 320, 336 (376), 458, 466 (90, 91, 92, 93), 467 (125)
 Hightower D. P. 116, 117, 123 (72), 171, 174 (101), 387, 393 (251)
 Hill L. 305, 308, 331 (163), 333 (250)
 Hill N. G. 234, 250 (189, 190)
 Hines H. M. 341, 366, 367, 386, 387 (17), 390 (119, 122, 123), 479, 483 (74)
 Hirby R. H. 257, 259, 260 (14)
 Hirsch P. 224, 231, 247 (93, 94, 95), 248 (133, 142), 249 (143)
 Hirsch W. 231, 248 (142)
 Hirschberger C. 428, 435 (226, 227, 228)
 Hirst E. L. 229, 232, 248 (130, 131, 132), 249 (147, 148, 149, 154, 155)
 Hoag E. H. 162, 163, 173 (37)
 Hobson 64, 78 (158)
 Hochberg M. 112, 119, 122 (35), 124 (91)
 Hodson A. Z. 114, 123 (49), 151, 157 (49), 195, 199 (25)

Hoff H. 65, 79 (168)
 Hoffman G. R. 400, 412, 413, 430 (59, 60, 69), 433 (179)
 Hoffmann O. 380, 392 (220)
 Hofmann K. 148, 149, 150, 156, 157 (37, 38, 39, 41, 44)
 Hofmeister F. 49, 75 (22, 23)
 Hogan A. G. 56, 77 (108), 185, 186 (38), 195, 200 (29), 206, 213, 216 (23, 24, 50), 217 (52), 456, 465 (65)
 Högberg B. 136, 143 (100)
 Hogness T. R. 99, 107 (155)
 Hohlweg W. 463, 468 (168)
 Hoï B. 426, 435 (223), 442, 445 (27)
 Höjer J. A. 222, 247 (80)
 Holcomb W. F. 403, 404, 405, 406, 431 (99), 432 (118, 119)
 Holday D. 159, 172 (9)
 Holiday E. 50, 76 (75)
 Holl H. 317, 336 (363)
 Holm E. 283, 295 (251)
 Holm W. 283, 295 (250)
 Holmes A. D. 267, 291 (83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90), 296 (293), 305, 306, 331 (164), 333 (241, 242)
 Holmes C. E. 102, 106 (126), 364, 389 (102)
 Holmes H. N. 272, 275, 293 (161)
 Holmes R. N. 287, 296 (324)
 Hoerner M. T. 412, 429 (32)
 Holst A. 29, 218, 219, 222, 225, 245 (2, 3), 246 (4, 7)
 Holst P. M. 303, 329 (80)
 Holst W. F. 396, 429 (9)
 Holt 303, 330 (113)
 Holt R. L. 324, 337 (409)
 Holtz F. 323, 337 (396)
 Homrich B. R. 347, 377, 388 (48)
 Honeywell E. 310, 311, 313, 318, 334 (281, 282, 283), 336 (370)
 Honeywell H. 59, 77 (115), 78 (118), 267, 291 (102), 305, 331 (165), 448, 450 (6)
 Hood D. B. 121, 124 (101)
 v. Hoog E. 63, 78 (157), 387, 393 (259)
 Hoover S. R. 145, 151, 157 (15)
 Hopkins F. G. 19, 20, 21, 24, 30, 36 (5, 6), 49, 76 (46), 81, 104 (23), 239, 251 (233), 302, 328 (21)
 Hoppert C. A. 302, 303, 316, 317, 327 (19), 336 (367)
 Horecker B. L. 99, 107 (155)
 Hosterman W. H. 90, 105 (93)
 Hottinger A. 310, 334 (270)
 Hottle G. A. 152, 157 (55)
 Houchin O. B. 367, 368, 390 (126, 131)
 House M. C. 267, 290 (65)
 Hove E. L. 281, 297 (348), 346, 369, 388 (35)
 Howard B. 425, 434 (217)

Howe P. R. 267, 283, 288, 290 (25), 297 (331)
 Howell C. E. 267, 288, 290 (35)
 Howkyng F. 170, 174 (87)
 Howland J. 303, 305, 316, 329 (81), 330 (103), 331 (168)
 Hubbard L. H. 116, 117, 123 (72), 171, 174 (101), 387, 393 (251)
 Huber C. 128, 129, 141 (41), 142 (49)
 Huber G. C. 350, 389 (74)
 Гудлет М. А. 232, 233, 239, 249 (166) 251 (230)
 Huebner C. F. 411, 425, 427, 434 (183, 211, 212, 215, 216), 440, 441, 445 (23, 24, 25, 26)
 Huff I. 131, 133, 142 (71), 462, 468 (160)
 Huff J. W. 121, 124 (102)
 Huff N. 130, 138, 142 (65)
 Hughes E. H. 102, 108 (180), 117, 123 (79), 165, 171, 173 (62), 267, 284, 290 (38), 295 (277), 471, 482 (18)
 Hughes F. S. 222, 247 (76)
 Hughes J. S. 284, 295 (271, 272), 300, 318, 328 (41, 42), 458, 467 (124)
 Huldshinsky K. 300, 303, 328 (24, 25)
 Hulshoff — Pol D. — 28, 37 (19)
 Hume E. M. 49, 76 (43), 81, 104, (20), 219, 220, 222, 246 (15, 20, 21, 22), 247 (77), 269, 292 (126), 305, 306, 308, 333 (219, 246)
 Hume M. 305, 331 (150)
 Hummel R. 316, 336 (352, 353)
 Humphrey G. C. 306, 332 (213), 333 (235)
 Humphreys S. 117, 123 (80), 124 (86)
 Hünecke H. 129, 142 (47)
 Hunstman M. E. 193, 195, 199 (5, 6, 7)
 Hunt C. H. 90, 106 (104, 105)
 Hunter G. L. 65, 79 (169), 93, 102, 107 (132), 116, 123 (67), 165, 173 (61)
 Hurwitz A. 412, 430 (45)
 Husband A. D. 300, 316, 318, 324, 328 (33)
 Hussa V. 306, 332 (210)
 Hutchings B. L. 116, 123 (58), 207, 208, 209, 216 (29, 33, 36, 41)
 Hutton M. K. 221, 247 (61), 306, 332 (203)

I

Иванов Н. Н. 235, 251 (223)
 Ikawa M. 425, 434 (215)
 Ikedaki I. 281, 289, 294 (227), 296 (301)
 Illingworth C. F. W. 412, 430 (46, 47, 48)
 Илюмов В. П. 235, 251 (225)
 Imboden M. 317, 336 (363)
 Ingalls T. H. 242, 251 (255)
 Inger A. 220, 246 (8)
 Ingram C. L. Y. 408, 409, 426, 433 (167)
 Ingraham M. A. 275, 277, 293 (175, 176)
 Innes J. R. 231, 248 (140), 321, 337 (383)

Inukai F. 212, 213, 216 (46, 48), 474, 483 (55, 56)
 Иосикова В. М. 224, 249 (157)
 Irwin W. B. 380, 392 (218)
 Irving J. T. 288, 297 (340)
 Isbell E. R. 179, 180, 185, 186 (13)
 Isbell H. 153, 158 (62)
 Ishido 305, 331 (166)
 Isler O. 380, 392 (219)
 Israel L. L. 455, 467 (143)
 Ivy A. C. 400, 412, 429 (30, 31) 478, 483 (66)
 Izume S. 306, 333 (220)

J

Jackson C. M. 303, 329 (82)
 Jackson D. 472, 483 (39)
 Jackson L. 220, 246 (16, 17)
 Jacob A. 343, 344, 388 (29)
 Jacobi H. P. 195, 200 (41, 42), 463, 468 (171)
 Jacobi M. 412, 430 (70)
 Jakisch 231, 249 (143)
 James E. M. 310, 334 (280)
 Jansen B. C. P. 50, 76 (60, 61, 62), 321, 337 (387, 388)
 Jansen R. F. 425, 434 (213)
 Ярысова Н. С. 279, 294 (217)
 Jeans P. C. 267, 283, 290 (47, 48), 295 (252)
 Jeghers H. 267, 283, 290 (49, 50), 295 (255)
 Jendrassik A. 310, 334 (271)
 V. Jeney A. 242, 251 (253)
 Jenkins R. G. 310, 334 (279), 335 (319)
 Jensen H. B. 286, 296 (318)
 Jensen J. L. 285, 296 (308), 380, 392 (213)
 Jensen K. A. 380, 392 (223), 425, 434 (213)
 Jewell W. J. 272, 293 (159)
 Jewesbury R. C. 303, 329 (83)
 Jobling J. W. 301, 303, 304, 318, 324, 327 (15)
 Joffe M. 380, 392 (213)
 John W. 343, 380, 381, 388 (28), 392 (215, 228)
 Johnson B. C. 121, 124 (105), 162, 263 (4)
 Johnson F. 305, 331 (173)
 Johnson L. V. 85, 91, 92, 93, 97, 106 (115)
 Johnson O. 438, 439, 446 (52)
 Johnson R. E. 478, 483 (65)
 Johnson W. 68, 69, 79 (200, 207)
 Johnston C. G. 455, 467 (143)
 Johnston O. H. 102, 108 (202)
 Jokata K. 128, 142 (45)
 Jolliffe N. 64, 78 (160), 125, 126, 140 (4)
 Jones D. B. 267, 291 (101)
 Jones H. E. 95, 108 (201)
 Jones J. H. 65, 79 (169), 93, 107 (132),

K

Kabat H. 425, 434 (222)
 Kaley M. W. 368, 392
 Kallman O. 85, 104
 Kamm O. 405, 406, 407 (110), 432 (111)
 Капланский С. Я. 199 (16)
 Кардо-Сисоева В. К. (166), 251 (230)
 Karelitz S. 303, 310, 311
 Каржанова З. П. 234, 235
 Kark R. 412, 430 (110)
 Karn H. W. 116, 124 (484 (96))
 Karlovitz L. 272, 293 (159)
 Karrer P. 87, 88, 90 (78, 79, 80, 83)
 107 (145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500)
 Karshan M. 303, 310, 311
 Karsner H. T. 14
 Karzag L. 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500)
 Kavanagh F. 56
 Kay H. D. 224, 225
 Keenan G. L. 189
 Keeton R. W. 19
 Keimatsu S. 128,

116, 123 (67), 165, 173 (61), 267,
291 (91), 302, 329 (70, 71), 458, 466
(105, 106), 467 (122, 123)
Jones J. R. 288, 297 (334)
Jones R. N. 403, 431 (95)
Jones W. E. 285, 286, 296 (305)
Jonson R. 64, 78 (161)
Jordan D. P. 306, 332 (201)
Joyet-Lavergne 277, 293 (189, 190)
Judd E. S. 400, 412, 429 (32)
Juhasz-Schaeffer A. 374, 378, 386, 391
(168, 169), 393 (236)
Jukes T. H. 94, 102, 107 (131), 128, 141
(32), 152, 156, 158 (65), 160, 162,
163, 164, 171, 172 (16, 17, 25),
173 (44), 194, 195, 198, 199 (12,
13, 27), 200 (28), 213, 217 (53)
Jung A. 267, 293 (183)
Jung F. 381, 392 (229)
Jungeblut C. W. 234, 250 (197)
Jusatz H. J. 239, 251 (231)

K

Kobat H. 425, 434 (222), 442, 445 (28)
Kaley M. W. 368, 392 (207, 208, 209)
Kallman O. 85, 104 (47)
Kamm O. 405, 406, 407, 408, 419, 431
(110), 432 (111, 140), 433 (150)
Капланский С. Я. 194, 195, 197, 198,
199 (16)
Кардо-Сысоева В. К. 232, 233, 239, 249
(166), 251 (230)
Karelitz S. 303, 310, 329 (84), 334 (286)
Карманова З. П. 234, 235, 249 (172, 173)
Kark R. 412, 430 (49)
Karn H. W. 116, 121, 123 (66), 480,
484 (96)
Karlovitz L. 272, 292 (146)
Karrer P. 87, 88, 90, 91, 99, 100, 105
(78, 79, 80, 83, 85, 86), 106 (113),
107 (145, 146, 167), 233, 249 (159),
269, 272, 273, 274, 275, 277, 285,
286, 287, 292 (125, 142, 143, 147,
148, 151, 152, 154, 156), 293 (157,
163, 168, 191), 296 (307, 309, 310,
311, 312, 323, 327), 342, 343, 380,
387 (25), 392 (211, 212, 214, 216,
220, 221, 222, 223, 224, 225, 226),
401, 405, 406, 407, 408, 415, 416,
419, 431 (80, 82), 432 (129, 139)
Karshan M. 303, 329 (85)
Karsner H. T. 147, 148, 157 (31)
Karzag L. 66, 67, 79 (171)
Kavanagh F. 56, 61, 70, 77 (102), 78
(129), 80 (221)
Kay H. D. 224, 226, 247 (89), 248 (113)
Keenan G. L. 189, 191 (13), 204, 215 (7)
Keeton R. W. 195, 200 (31)
Keimatsu S. 128, 142 (45)

Keley M. W. 281, 297 (347)
Keller H. 380, 392 (226)
Kelleway C. H. 456, 465 (64)
Kelly E. 146, 147, 153, 157 (21, 22, 26)
Kelley O. R. 400, 413, 433 (177)
Kemenyffi A. G. 310, 334 (271)
Kempster H. L. 195, 200 (29), 216 (50),
217 (52), 268, 292 (115, 116, 117,
118), 456, 465 (65)
Kendall F. E. 222, 247 (69)
Kennard D. C. 102, 106 (127)
Kennedy C. 81, 103 (5), 268, 292 (118)
Kensler C. J. 455, 467 (147)
Keppel D. M. 196, 197, 200 (49)
Keresztesy J. C. 50, 51, 76 (70), 77 (78),
111, 112, 116, 121, 122 (18, 27, 28,
32), 123 (73), 127, 141 (24), 155,
156, 158 (76), 162, 172 (23), 201,
202, 207, 215 (2), 216 (28)
Kertesz D. J. 183, 186 (31)
Kerwick R. A. 98, 107 (149)
Keusler C. J. 102, 108 (190)
Keys A. 102, 108 (179), 478, 483 (68,
69, 70)
Kik M. C. 85, 104 (39), 109, 122 (5),
373, 376, 391 (167)
Kimming J. 181, 186 (27)
King C. G. 194, 199 (21), 237, 243, 250
(213, 214, 215, 218, 219), 252
(269)
Kinnersley H. W. 83, 104 (32), 49, 74,
75 (24, 25), 79 (215), 204, 215
(13)
Kinney E. M. 303, 316, 329 (97), 330
(114, 115)
Kinter J. H. 324, 337 (409)
Kirsch W. 306, 333 (221)
Klein G. T. 300, 318, 328 (43)
Klein J. R. 136, 143 (102, 103), 456, 466
(75)
Klein S. 259, 261 (28)
Kleiner I. S. 238, 251 (227)
Kleinzeller A. 69, 79 (206)
Klenk E. 189, 192 (16)
Kletzien W. F. 316, 336 (354)
Kleveren F. W. 85, 105 (54)
Kligler I. J. 234, 250 (196)
Kline O. L. 204, 215 (7, 8, 9), 306, 332
(213)
Klodt W. 236, 250 (211)
Klose A. A. 401, 402, 404, 405, 406, 407,
408, 415, 416, 419, 420, 431 (78,
88, 89, 104, 106, 107), 432 (132)
Klotz J. 184, 186 (35)
Klussman E. 280, 294 (225), 369, 390
(143), 456, 466 (86)
Knapp A. W. 316, 336 (355)
Knight B. C. 130, 133, 135, 137, 139, 142
(66, 80, 81, 82), 143 (113, 121)
Kniazuk M. 478, 483 (71)

Knochel M. 453, 465 (53)
 Knowlton G. C. 341, 387 (17), 366, 367,
 390 (122), 479, 483 (74)
 Knox W. 68, 79 (193)
 Knudson A. 310, 334 (287, 288)
 Knutsen M. H. 59, 78 (118), 448, 450
 (6)
 Koch A. 447, 449 (2), 478, 484 (92)
 Koch E. M. 310, 329 (86, 87, 88), 334
 (272)
 Koch F. C. 310, 334 (272)
 Kocher H. 289, 297 (344)
 Kodicek E. 132, 142 (79)
 Koenig D. 281, 294 (228)
 Koenig H. 285, 296 (311)
 Koepfli J. B. 166, 173 (70)
 Kogane M. 303, 329 (73)
 Kögl F. 61, 75, 78 (125, 131), 133, 142
 (58), 145, 150, 151, 152, 156 (13),
 157 (14, 51, 53), 158 (59), 187,
 188, 189, 190, 191 (11), 192 (23,
 32), 239, 251 (240)
 Kogut B. 412, 430 (70)
 Kohler G. O. 90, 106 (106), 129, 133, 142
 (61), 162, 172 (27), 262, 263 (1,
 2, 3, 5)
 Koehn C. J. 127, 141 (28)
 Kohman E. F. 225, 248 (109)
 Kohn H. I. 131, 136, 142 (72), 143 (102,
 103), 456, 462, 466 (75), 467
 (158)
 Kolb L. C. 165, 171, 173 (64)
 Koller F. 400, 412, 413, 430 (50), 433
 (180)
 Komatsubara L. 306, 333 (220)
 Kon S. K. 306, 317, 333 (222), 336 (366,
 372)
 Koneff 372, 373, 391 (153)
 Koones H. F. 116, 121, 123 (73)
 Korenchevsky V. 300, 303, 318, 324,
 328 (34), 329 (89, 90, 91, 92),
 360, 372, 389 (83), 391 (165), 456,
 458, 466 (71, 88, 94)
 Kornberg A. 411, 427, 434 (185, 186)
 Kounitz H. 367, 390 (130)
 Краевская И. С. 284, 295 (286), 470,
 482 (16)
 Kraft K. 232, 249 (151, 152, 451)
 Kramer B. 303, 305, 306, 310, 329 (81),
 331 (167, 168), 333 (223), 334
 (276, 277)
 Krämer K. 243, 252 (282)
 Kramer M. M. 267, 266, 290 (54), 278
 Krampitz L. O. 244, 252 (289)
 Krause H. D. 85, 91, 92, 93, 97, 106 (115)
 Krause M. E. 152, 156, 158 (65)
 Krause R. A. 453, 465 (51)
 Krauskopf E. J. 91, 106 (109), 162, 163,
 171, 173 (39)
 Kraut H. 243, 252 (274)

Krebs H. A. 68, 69, 79 (200, 201, 205
 206, 207), 92, 106 (125)
 Krehe W. A. 138, 140, 143 (126, 127)
 Kreitmair H. 327, 337 (411)
 Krenz C. 303, 330 (100)
 Krider I. L. 444, 446 (48)
 Kringstad H. 114, 123, (45), 151, 157 (50)
 Krizenecky J. 372, 391 (159, 160)
 Kruger I. H. 306, 332 (208)
 Koschara W. 85, 92, 104 (49, 50, 51),
 106 (117)
 Koschorreck K. 236, 250 (208)
 Koser S. 129, 133, 137, 142 (63), 143
 (115), 166, 171, 174 (76, 93, 94)
 Köster 239, 251 (231)
 Kubowitz F. 66, 79 (183)
 Kudrjashov B. A. 360, 383, 389 (81, 178),
 443, 446 (35), 451, 456, 464 (21,
 23)
 Кудряшов Б. А. 284, 295 (285, 286), 296
 (288), 360, 361, 371, 372, 373,
 374, 376, 377, 378, 383, 384, 385,
 387, 389 (82, 84, 86), 391 (166,
 177, 179, 183), 392 (197, 198),
 393 (258), 410, 412, 415, 425, 427,
 428, 433 (147, 148, 157, 163, 173),
 434 (196), 443, 444, 445 (34),
 446 (36, 41, 42, 43), 451, 556, 457,
 458, 461, 464 (22, 24, 25, 26),
 465 (27), 466 (89), 467 (156), 470,
 471, 473, 474, 476, 481, 482 (8, 9,
 13, 16), 483 (48, 49, 51, 54)
 Kuhn R. 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 97,
 98, 100, 102, 104, (40, 41, 42, 43,
 52, 53), 105 (54, 70, 72, 73, 74,
 75, 76, 77, 84, 87), 107 (142, 151,
 152, 168, 169), 108 (177, 197),
 109, 111, 114, 122 (6, 7, 8, 9, 19,
 20, 21, 22, 23, 24), 127, 128, 141
 (27), 142 (46), 162, 163, 167, 171,
 172 (26), 173 (43), 272, 273, 274,
 275, 179, 287, 292 (145, 146, 149,
 150, 153, 155), 293 (165, 166, 167),
 294 (218, 236, 237), 296 (320, 326),
 415, 416, 419, 432 (126), 438,
 439, 445 (13), 464, 468 (177)
 Kugelmass J. 259, 260, 261 (27)
 Kung I. 305, 308, 333 (249)
 Кузин А. М. 240, 251 (243)
 Кузнецова-Зарудная Т. Н. 235, 249
 (182)

L

Laborey F. 90, 106 (107)
 Lajos C. 370, 390 (146)
 Laland Per. 230, 229, 248 (139)
 Lamb A. R. 288, 297 (332, 333)
 La Mer V. K. 222, 223, 225, 247 (79, 86,
 102, 103)

Lampman C. E. 267, 288, 290 (41)
 Lampen J. O. 152, 157 (55), 448, 450 (20)
 Landy M. 133, 137, 138, 142 (83), 143
 (114), 151, 158 (58), 162, 163,
 172 (34), 180, 182, 185, 186 (15,
 28, 37), 436, 445 (11)
 Lange F. 463, 468 (169)
 Langenbeck 67, 80 (232)
 Lanman T. H. 242, 251 (259)
 Langston W. C. 85, 93, 102, 105 (61, 62),
 108, 116 (31, 32), 478, 484 (87,
 88)
 Lanzing I. C. 277, 293 (196)
 Laporta M. 236, 250 (206)
 Laqueur E. 267, 291 (108)
 Larsen E. G. 425, 434 (209)
 Larsen H. 414, 434 (193)
 Larson R. 408, 433 (161)
 Lasch W. 310, 334 (289)
 Lash 145, 156 (11, 12)
 Lash Miller W. 159, 172 (5, 6, 7), 190,
 192 (31)
 Lasowsky J. M. 456, 465 (66)
 Laszt L. 130, 131, 142 (75), 462, 468
 (161)
 Latshaw W. L. 458, 467 (124)
 Latzke A. 305, 333 (251)
 Laurens H. 305, 331 (170)
 Lavik P. S. 281, 294 (231)
 Lavollay J. 90, 106 (107), 259, 261 (30)
 Лавров Б. А. 240, 251 (244), 279, 294
 (217)
 Lawrence C. A. 183, 184, 186 (29, 34),
 437, 445 (13)
 Lawson G. 472, 382 (36)
 Лазарева Е. Н. 425, 433 (147)
 Lazere B. 367, 390 (123)
 Lease E. F. 289, 297 (343)
 Lease J. G. 147, 153, 157 (26, 27), 289,
 297 (343)
 Leblond C. P. 224, 240, 248 (98, 99),
 251 (263, 264)
 Lecoq R. 303, 330 (111)
 Ледерер Е. 285, 296 (302)
 Lederer E. 272, 274, 279, 285, 286, 292
 (149, 150), 293 (170, 171), 294
 (236), 269 (303, 305, 306)
 Lee J. 416, 432 (135)
 Lehman J. 425, 434 (214)
 Leiblin R. 129, 142 (50)
 Leigh-Clare J. L. 267, 291 (80), 317,
 336 (358, 362)
 Lemon H. B. 310, 304, 334 (272), 335
 (367)
 Leonian L. H. 155, 156, 158 (79)
 Lepkovsky S. 73, 79 (210, 211), 94, 102,
 107 (131), 110, 116, 117, 118, 122
 (16), 123 (63, 68, 74), 124 (82,
 83, 84, 90), 127, 128, 141 (26, 32),
 152, 156, 158 (65), 160, 164, 171,

172 (16, 17), 173 (56), 221, 222,
 247 (62, 71)
 Лепский Е. М. 298, 318, 327 (2)
 Lerman J. 453, 465 (49)
 Lesne E. 458, 467 (119)
 Lester D. 425, 426, 434 (221), 442, 443,
 445 (29)
 Leulier A. 460, 467 (149)
 Levadity C. 310, 334 (290)
 Levinsohn S. H. 305, 331 (169)
 Levy H. 102, 108 (190)
 Lewis I. M. 305, 331 (145), 458, 466 (107)
 Lewis L. 398, 400, 411, 414, 426, 429
 (15), 434 (194), 448, 449, 450 (7)
 Lewis R. C. 220, 226 (45)
 Lichtstein H. C. 118, 124 (119)
 v. Liebig J. 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,
 36 (1), 144, 156 (5), 187, 191 (2)
 Lienhardt H. F. 222, 247 (76), 284, 295
 (271, 272)
 Lillie R. D. 50, 76 (56, 57), 83, 84, 85,
 86, 93, 105 (65), 109, 121 (1, 2),
 127, 141 (17, 18), 195, 200 (36)
 Lilly V. G. 155, 156, 158 (79)
 Lima C. 234, 250 (198)
 Lindheimer G. 259, 261 (24)
 Lindsay B. 460, 467 (154)
 Ling T. M. 303, 329 (83)
 Link K. P. 411, 415, 425, 427, 434 (182,
 183, 184, 197, 208, 209, 210, 211,
 212, 215, 216), 440, 441, 445 (22,
 23, 24, 25, 26), 448, 450 (10)
 Linsert O. 310, 312, 335 (304, 327)
 Lipmann F. 68, 79 (194, 195, 196, 197)
 Lipschütz A. 354, 361, 389 (71)
 Lipschütz M. D. 366, 390 (114)
 Lisco H. 165, 171, 173 (63, 64)
 Little R. W. 280, 294 (226)
 Little C. C. 305, 331 (175)
 Livingston C. W. 267, 278, 291 (69)
 Loach J. V. 194, 199 (17)
 Lockhart E. E. 99, 107 (159)
 Loew E. R. 283, 295 (249)
 Loeve S. 371, 391 (156), 463, 468 (169)
 Logan M. A. 171, 174 (91)
 Lohgsworth G. 444, 446 (44)
 Lohmann K. 66, 79 (180), 464, 468 (176)
 Lohmann W. 232, 249 (152)
 Long B. 150, 157 (47)
 Long C. 69, 79 (209)
 Long J. A. 350, 351, 388 (57, 60)
 Longenecker H. E. 116, 121, 123 (66),
 237, 250 (213, 214, 215), 480,
 484 (96)
 Longsworth L. C. 155, 158 (75)
 Lopez-Lomba F. 222, 235, 247 (82)
 Lord J. W. 412, 433 (154)
 Loufbourow J. 53, 77 (91)
 Lowell F. C. 185, 186 (39)
 Lowry O. H. 92, 108 (196)

Lozner E. L. 412, 430 (49)
 Lucas G. H. W. 145, 156 (9), 159, 172 (3), 187, 191 (4)
 Lucas N. S. 305, 308, 333 (246)
 Luce E. M. 267, 291 (110), 306, 304, 333 (224, 225), 335 (310)
 Lucia S. P. 412, 430 (75)
 Luckey T. D. 116, 124 (108), 135, 139, 142 (85), 180, 186 (19), 204, 209, 210, 211, 215 (12), 216 (40, 42), 462, 468 (164)
 Ludwig F. 260, 261 (31)
 Lukes T. H. 116, 117, 123 (68)
 Lundagen M. A. 303, 331 (144)
 Lundberg W. O. 379, 391 (188, 189)
 Lunde G. 114, 123 (45), 151, 157 (50)
 Lunin N. 18, 36 (2)
 Lusting B. 476, 483 (81)
 Lüttgens W. 66, 79 (183)
 Lüttringhaus A. 311, 312, 313, 314, 335 (316, 317, 318, 321, 326, 327, 332)
 Lwoff A. 63, 78 (156), 129, 133, 137, 139, 142 (56), 143 (112), 276, 293 (179)
 Lwoff M. 63, 78 (156), 137, 143 (112), 240, 244, 251 (236), 276, 293 (179)
 Lyman C. M. 159, 163, 172 (9), 173 (42)
 Lythgoe R. I. 284, 295 (268), 296 (316)
 Lythgoe B. 274, 275, 293 (174)

M

Maass L. M. 97, 107 (141)
 Van der Maas 321, 337 (388)
 Mc Arthur C. S. 386, 393 (347)
 McBurney C. H. 162, 163, 171, 172 (28), 173 (42)
 McCallum W. G. 458, 467 (126, 127)
 McCann G. F. 302, 303, 328 (54), 329 (62, 63, 64, 93)
 McCann D. C. 271, 277, 292 (139)
 McCarrison R. 34, 37 (29), 220, 246 (46), 453, 456, 460, 465 (34, 35, 36, 37, 69), 466 (70), 475, 476, 483 (64)
 McCarter J. 409, 426, 433 (166)
 McCay C. M. 144, 156 (2), 214, 217 (58), 288, 297 (329), 444, 446 (48)
 McClendon G. C. 288, 297 (339)
 McClendon J. F. 220, 246 (47, 48)
 McClugage H. B. 220, 246 (32, 33, 34, 35)
 McClurg N. 49, 76 (21), 81, 104 (18)
 McCollum E. V. 24, 36, 39, 47, 49, 75 (29), 76 (35, 42, 49), 81, 103 (2, 3, 4, 5), 104 (13, 19, 26), 125, 140 (1), 195, 200 (35), 225, 248 (111), 264, 265, 267, 279, 288, 289 (6,

10, 11, 14, 15, 20), 290 (43), 294 (216), 300, 301, 302, 303, 305, 316, 318, 324, 327 (7, 16, 17, 18), 328 (20), 329 (94, 95, 97, 98, 99), 330 (104, 105, 114, 120, 121), 331 (177, 178), 366, 390 (116), 389, 390 (116), 376, 391 (175)
 McCoord A. B. 281, 294 (233, 234)
 McCoy E. 91, 106 (109), 152, 158 (56), 162, 163, 171, 173 (39)
 McDaniel L. E. 152, 158 (56)
 McDonald F. G. 317, 336 (363)
 McGinnis J. 214, 217 (57)
 McGoman G. 69, 79 (208)
 McEachern D. 65, 78 (166)
 McElvain S. M. 129, 142 (53)
 McErloy L. W. 102, 108 (183), 114, 121, 122 (39), 124 (100), 163, 173 (45), 419, 432 (142), 448, 450 (6)
 McErloy L. W. 102, 108 (181)
 McFarlane W. D. 396, 397, 429 (7, 8)
 McHenry E. W. 92, 106 (121), 117, 124 (89), 155, 158 (69), 190, 192 (29), 195, 197, 200 (39)
 McHenry W. L. 243, 252 (277)
 McKeall W. R. 400, 412, 430 (37)
 McKee R. W. 396, 401, 403, 404, 405, 406, 408, 429 (10), 431 (86, 87, 99, 100, 105), 432 (118, 119, 125), 433 (149)
 McIlwain H. 102, 108 (175), 130, 133, 135, 137, 138, 142 (66), 143 (119), 170, 171, 174 (86, 87, 88, 89) 437, 440, 445 (14, 17)
 McKibbin J. M. 117, 123 (77), 124 (85), 138, 139, 143 (120), 164, 165, 171, 173 (54, 57, 58), 193, 195, 199 (9), 277, 294 (202), 437, 445 (15)
 McKim L. H. 49, 76 (38), 81, 104 (15)
 McKinney G. 277, 294 (203)
 McLaughlin L. 267, 278, 290 (55)
 McMahan J. R. 116, 123 (61), 188, 191 (12)
 Macallum A. B. 49, 65 (30), 81, 103 (6)
 Macht D. J. 305, 308, 333 (244, 245, 247)
 Maclean I. S. 267, 291 (110)
 MacCorquodale D. W. 396, 401, 403, 404, 405, 406, 408, 409, 415, 416, 419, 429 (10), 431 (85, 86, 87, 98, 99), 432 (118, 119, 120, 121, 125), 343 (149)
 Macfie M. 412, 430 (53)
 Machonachie J. E. 159, 172 (7)
 MacKay E. M. 152, 156, 158 (66)
 Mackay H. M. M. 306, 333 (226, 227)
 MacKenzie C. G. 366, 386, 390 (116)
 MacKenzie K. H. 305, 332 (184—185)
 MacKintosh J. 317, 336 (366)
 MacLeod F. 470, 482 (6)
 Macleod J. J. 193, 199 (1)

MacLeod F. L. 474, 481, 483 (58)
 Macomber D. 383, 392 (195)
 Mac Phillamy H. B. 315, 335 (336),
 405, 407, 415, 416, 419, 420,
 431 (109), 432 (113)
 Macrae T. F. 160, 172 (20), 116, 117, 123
 (78), 124 (65), 128, 141 (40), 135,
 139, 143 (88), 216 (17)
 MacWalter R. J. 341, 381 (18, 19)
 Macy J. G. 220, 246 (31)
 Madden R. J. 127, 130, 132, 137, 138,
 141 (31), 142 (64), 164, 171, 173
 (54)
 Mager A. 257, 260 (16)
 Maguigan W. H. 315, 336 (344)
 Mai H. 317, 336 (365)
 Maier J. 184, 186 (33)
 Main E. 179, 186 (40)
 Mainzer F. 128, 141 (38)
 Malik K. 277, 293 (198)
 Malberg M. 91, 106 (113)
 Malmberg M. 236, 250 (205), 263 (6),
 287, 296 (327)
 Mandelbaum I. 284, 295 (263, 264)
 Mangenot G. 276, 293 (188)
 Manley M. L. 321, 337 (392)
 Mannering G. J. 212, 216 (43)
 Maneval W. 62, 78 (139)
 Manville I. A. 267, 291 (100)
 Marchesi F. 376, 391 (174)
 Margolis G. 129, 142 (48), 138, 143 (117)
 Margolis L. H. 129, 142 (48), 138, 143
 (117)
 Marfan A. B. 298, 300, 318, 327 (4, 5)
 Mark L. 455, 467 (144)
 Марк K. 33, 37 (27)
 Marples E. 310, 334 (301)
 Marrian G. F. 454, 465 (58), 473, 483 (42)
 Marschall W. 153, 155, 158 (63)
 Marson H. W. 184, 186 (32)
 Martin A. J. P. 116, 117, 123 (65, 78),
 128, 135, 139, 141 (40), 143 (88)
 Martin C. J. 116, 117, 123 (65, 78), 128,
 135, 139, 141 (40), 143 (88)
 Martin G. J. 136, 143 (107), 181, 184,
 185, 186 (23, 24, 25, 26, 36), 190,
 191, 192 (26, 27, 28), 234, 250
 (195), 448, 449, 450 (18, 22, 25),
 476, 483 (77, 79)
 Martius C. 232, 249 (150)
 Martius H. 386, 393 (235)
 Maschmann E. 243, 252 (270)
 Maskay H. M. 305, 331 (150)
 Mason H. L. 74, 79 (213), 478, 483 (67)
 Mason K. E. 284, 295 (282, 283, 287),
 341, 344, 346, 348, 355, 359, 360,
 361, 372, 374, 378, 380, 387 (13), 388
 (43, 44, 45, 50), 389 (79, 80),
 391 (151), 392 (213), 393 (257),
 454, 456, 457, 460, 465 (61), 466 (83),

84 87) 470, 473, 474, 482 (11),
 483 (47, 52, 53)
 Massengale O. N. 315, 317, 336 (341,
 363).
 Mattill H. A. 340, 360, 366, 367, 377,
 381, 382, 387 (8, 9, 10), 389 (78),
 390 (114, 126, 128), 391 (181),
 392 (194), 473, 483 (45)
 Matzner M. J. 302, 328 (52, 53)
 Maughan G. H. 300, 318, 328 (44)
 Maurer K. 243, 252 (285)
 Maver M. E. 243, 252 (268)
 May E. L. 167, 174 (83)
 Mawson C. A. 236, 239, 250 (212), 251
 (232)
 Mayerson H. S. 305, 331 (170)
 Maynard J. T. 166, 173 (70)
 Maynard L. A. 235, 250 (185, 186, 187),
 331 (171)
 Mayor R. T. 160, 172 (13)
 Myrback K. 135, 143 (95)
 Mead J. T. 166, 173 (70), 412, 430 (42)
 Mead S. W. 471, 482 (15)
 Means J. H. 453, 465 (49)
 Mecchi E. 277, 294 (203), 400, 401,
 431 (78), 432 (124), 448, 450 (9),
 472, 483 (38)
 Мечников И. И. 449, 450 (26)
 Medes G. 460, 467 (154)
 Medlock O. C. 267, 269, 278, 290 (53)
 Meek W. I. 195, 200 (41)
 Meerwein H. 87, 90, 105, (80)
 Meerwein M. 99, 107 (145)
 Meigs E. B. 471, 482 (19)
 Meissner R. 425, 434 (203)
 Melampy R. M. 387, 393 (257)
 Melklejohn A. 64 (161), 78
 Mellanby E. 266, 283, 284, 290 (28, 29,
 30), 295 (244, 245, 273, 274, 275),
 300, 324, 327 (11, 12)
 Mellville D. B. 197, 200 (59)
 Melnick D. 112, 114, 115, 119, 121, 122
 (35), 123 (51), 124 (91)
 Melnick P. 400, 412, 429 (30, 31), 430
 (37)
 Melville D. B. 148, 149, 150, 155, 156,
 157 (36, 37, 38, 39, 41, 44), 158
 (76, 77, 78), 159, 172 (8)
 Mendel L. 22, 23, 24, 30, 31, 36 (7, 8,
 9, 10, 11), 49, 75 (33), 76 (45,
 46), 81, 103 (1), 104 (11, 21, 22),
 220, 222, 246 (24), 247 (60),
 264, 265, 283, 289 (7, 8, 9, 12,
 18), 303, 330 (101), 338, 387 (1, 2)
 Menken J. G. 279, 294 (242)
 Menkin M. F. 241, 251 (252)
 Menkin V. 241, 251 (252)
 Mentrer C. 426, 435 (223)
 Menville L. J. 300, 328 (27)
 Mentrer C. 442, 445 (27)

Menzel H. 412, 430 (54)
 Meranze D. R. 455, 467 (143)
 Mercer E. W. 305, 331 (172)
 Mettier S. R. 117, 123 (75)
 Meunier P. 426, 435 (223), 442, 445 (27)
 Meyer R. 17
 Meyer C. R. 267, 278, 291 (72)
 Meyer O. O. 425, 434 (217)
 Meyer C. E. 159, 160, 172 (10)
 Meyerhof O. 135, 143 (89)
 Michaux A. 406, 467 (150)
 Micheel F. 232, 249 (146, 151, 152)
 Mickelsen O. 102, 108 (179), 160, 161, 164, 167, 172 (18, 19), 174 (80)
 Middlekauff J. E. 220, 246 (47)
 Middleton T. R. 256, 257, 258, 259, 260 (12), 261 (22)
 Mieg W. 272, 292 (141)
 Milhorat A. T. 387, 393 (253)
 Miller C. D. 267, 278, 291 (66)
 Miller D. K. 97, 107 (138, 139)
 Miller E. G. 267, 288, 290 (42)
 Miller E. M. 303, 330 (110)
 Miller J. L. 165, 171, 713 (63, 64)
 Miller M. H. 117, 123 (80)
 Miller P. A. 171, 174 (90)
 Miller R. C. 305, 331 (171)
 Miller R. F. 267, 284, 290 (37), 295 (277)
 Miller W. 145, 156 (11, 12)
 Mills C. A. 427, 435 (224), 448, 450 (11)
 Mills E. C. 412, 430 (67)
 Mills G. C. 204, 209, 215 (11), 216 (38)
 Mills J. I. 231, 248 (140)
 Mills M. 427, 435 (224), 448, 450 (11)
 Mills R. C. 135, 139, 142 (86), 164, 171, 173 (52), 180, 186 (19), 195, 200 (30), 462, 468 (163)
 Milner E. W. 269, 292 (122)
 Mims V. 208, 216 (33)
 Minnich V. 116, 117, 123 (70)
 Minnum E. 62, 78 (133, 134)
 Minor J. 458, 466 (97)
 Mishkind 238, 251 (227)
 Миссерова Е. К. 383, 385, 392 (197)
 Mitchell H. H. 362, 378, 389 (93), 391 (187)
 Mitchell H. H. 81, 103 (7), 121, 124 (105), 222, 247 (69)
 Mitchell H. K. 116, 123 (61), 159, 160, 161, 162, 167, 171, 172 (10, 11, 14, 22), 174 (79), 179, 180, 185, 186 (13), 188, 191 (12), 205, 206, 208, 216 (22, 30, 37)
 Mitchell H. S. 305, 331 (173)
 Mitchell J. M. 463, 468 (174)
 Mitzkewitsch M. S. 451, 456, 464 (19)
 Мицкевич М. 451, 464 (18)
 Miura M. 228, 248 (126)
 Mohammad A. 112, 122 (34), 342, 343, 346, 380, 386, 388 (24)

Modsen L. L. 367, 390 (129)
 Moldtmann H. G. 235, 249 (177)
 Molitor H. 53, 77 (94), 427, 433 (164), 478, 483 (71)
 Moll T. 72, 80 (235), 323, 243, 249 (146), 252 (284), 327, 337 (411), 381, 392 (227, 229), 415, 416, 419, 432 (126)
 Möller E. F. 100, 101, 102, 107 (171), 108 (177), 116, 119, 123 (55), 438, 439, 445 (19)
 Mollguard H. 267, 288, 290 (34)
 Montagnani M. 460, 467 (148)
 Moody A. M. 220, 246 (17)
 Moon F. E. 90, 106 (102)
 Moore B. 49, 75 (11)
 Moore C. N. 310, 334 (287, 288)
 Moore C. R. 284, 296 (290), 354, 389 (76), 454, 455, 465 (60), 473, 483 (46)
 Moore C. V. 116, 117, 123 (70)
 Moore M. B. 417, 420, 432 (133)
 Moore J. J. 220, 246 (16)
 Moore L. A. 471, 482 (20)
 Moore P. R. 281, 294 (232)
 Moore R. A. 412, 433 (154)
 Moore R. C. 166, 173 (67)
 Moore R. C. 213, 217 (55)
 Moore T. 224, 231, 247 (97), 249 (144), 269, 270, 271, 274, 275, 277, 279, 281, 292 (127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 137), 293 (171, 201), 294 (220, 221, 222), 297 (345, 346), 368, 392 (204)
 Morawitz P. 425, 434 (205)
 Morelle J. 366, 390 (113)
 Morf R. 272, 273, 275, 292 (143, 151, 154, 156), 293 (157, 163)
 Morgan A. F. 458, 459, 466 (95), 164, 166, 171, 173 (55, 65, 66), 267, 278, 291 (67, 68, 103), 320, 321, 322, 324, 327, 337 (381, 393, 405, 412, 413, 414)
 Morgan B. G. 456, 466 (81)
 Morgan E. I. 239, 251 (233)
 Morgareidge K. 321, 337 (392)
 Morgulis S. 367, 386, 390 (124)
 Mori M. 267, 288, 290 (44)
 Moritz A. R. 303, 305, 306, 330 (100), 331 (174), 332 (211)
 Moro E. 147, 153, 157 (29)
 Morris C. I. O. R. 273, 275, 287, 293 (165)
 Morse M. 309, 333 (255)
 Morton R. A. 53, 77 (95), 270, 272, 275, 277, 278, 284, 285, 286, 292 (134), 293 (158, 181), 294 (204, 209), 295 (269), 296 (304, 324)
 Морунова В. П. 284, 295 (286), 470, 482 (116)
 Mosely R. L. 366, 390 (110)

M. 313, 335
 W. 171, 174
 A. 412, 427
 W. 400, 252 (273)
 J. 243, 284
 J. C. 331
 J. 230, 460
 G. 460, 122
 J. H. 114, 155
 E. H. 155, 196
 450 (14)
 W. 196, 197
 R. 148, 157 (43)
 D. 92, 106 (1)
 J. H. 129, 150, 157 (46)
 174 (90)
 D. J. 195, 197
 H. 243, 252 (2)
 H. E. 58, 265, 290 (23), 3
 E. 453, 465
 E. 237, 25
 E. A. 342,
 J. C. 267, 29
 R. 400, 43
 J. M. 305, (212)
 H. A. 458,
 C. 165, 1
 F. E. 300,
 R. R. 237
 D. 306, 3
 W. 212, 348, 388 (5)
 E. 35, 37
 O. K.
 E. 92, 1
 A. 379, 3
 E. M. 26
 302, 305,
 E. K. 18
 M. T. 221
 P. M. 26
 R. C. 470
 29, 30
 V. E. 14
 288, 297
 (191)
 W. O. 3
 483 (50)
 R. N. 2
 R. 279,
 C. 66,
 W. 2
 M. S.
 91, 92
 L. F. 240,
 33
 B. A.

Mosher L. M. 313, 335 (328)
 Mosher W. A. 171, 174 (96)
 Moss W. 400, 412, 429 (34)
 Moster J. 243, 252 (275)
 Mottram J. C. 284, 296 (296), 428,
 435 (230, 331)
 Mouriquand G. 460, 467 (149, 155)
 Mowat J. H. 114, 122 (37)
 Moyer E. H. 155, 156, 158 (82), 448,
 450 (14)
 Moyer A. W. 196, 197, 200 (49, 51)
 Mozingo R. 148, 157 (43), 155, 156, 158 (76)
 Mueller D. 92, 106 (120)
 Mueller J. H. 129, 133, 139, 142 (57),
 150, 157 (46), 162, 171, 172 (29),
 174 (90)
 Mulford D. J. 195, 196, 200 (43, 48)
 Müller H. 243, 252 (286)
 Munsell H. E. 58, 59, 77 (110, 116),
 265, 290 (23), 317, 336 (368)
 Muntoni E. 453, 465 (41)
 Muntuyler E. 237, 250 (216)
 Murphy E. A. 342, 387 (20)
 Murphy J. C. 267, 291 (101)
 Murphy R. 400, 433 (156)
 Murray J. M. 305, 306, 331 (175), 332
 (212)
 Murray H. A. 458, 467 (128)
 Muschatt C. 165, 171, 173 (64)
 Mussehl F. E. 300, 318, 328 (35)
 Musulin R. R. 237, 250 (213, 214)

N

Nabarro D. 306, 333 (228)
 Nakahara W. 212, 213, 216 (46, 48),
 348, 388 (51), 474, 483 (55, 56)
 Nassau E. 35, 37 (36)
 Насюкова О. К. 240, 251 (262)
 Negelin E. 92, 106 (123)
 Nelson A. 379, 391 (190), 443, 446 (37)
 Nelson E. M. 267, 284, 288, 289 (19),
 302, 305, 328 (22), 331 (176)
 Nelson E. K. 189, 191 (13)
 Nelson M. T. 221, 247 (62), 267, 291 (91)
 Nelson P. M. 267, 278, 290 (65)
 Nelson R. C. 470, 482 (24, 25, 26, 27, 28,
 29, 30)
 Nelson V. E. 145, 156 (8), 159, 172 (2),
 288, 297 (332, 333), 377, 381, 392
 (191)
 Nelson W. O. 372, 373, 391 (164), 474,
 483 (50)
 Neslop R. N. 272, 293 (158)
 Netter R. 279, 294 (238)
 Neuberger C. 66, 67, 79 (171)
 Neuweiler W. 259, 261 (26)
 Newmann M. S. 402, 407, 408, 431 (90,
 91, 92)
 Ney L. F. 240, 251 (242)

Niederberger 478, 484 (91)
 Nielsen E. 154, 158 (64), 480, 484 (95)
 Nielsen F. 117, 124 (82)
 Nielsen N. 408, 432 (130)
 Nicolaysen R. 321, 337 (384)
 Nightingale E. 267, 291 (99)
 Nikelsen O. 478, 483 (70)
 Nilssen R. 135, 143 (92)
 Nilsson R. 145, 151, 152, 156, 157
 (16)
 Nitcher C. 300, 318, 328 (41)
 Nitzescu I. I. 310, 334 (243)
 Nobel E. 460, 467 (153)
 Nonidez J. F. 300, 318, 320, 328 (45),
 336 (375), 458, 466 (96)
 Nonnenbruch W. 425, 434 (202)
 Norman A. G. 90, 106 (96, 97)
 Norris E. R. 214, 215, 217 (52), 267,
 291 (92)
 Norris L. C. 94, 102, 105 (69), 106 (128,
 129), 147, 152, 157 (25), 208,
 213, 214, 216 (34), 217 (54, 57),
 300, 318, 328 (39, 40)
 Novak L. J. 190, 192 (30), 477, 484 (85)
 Nygaard K. K. 400, 413, 433 (181)

O

O'Brien C. S. 85, 93, 102, 105 (62),
 478, 484 (88)
 O'Brien J. R. 203, 204, 205, 215 (6,
 14, 15), 216 (16)
 Ochoa C. G. 135, 143 (91)
 Ochoa S. 66, 67, 79 (186), 135, 143 (91)
 Odake S. 49, 75 (12), 128, 141 (42)
 Odom G. 65, 78 (166)
 Oettel H. 181, 184, 186 (22)
 Ohlmeyer P. 135, 143 (89)
 Olcott H. S. 271, 277, 292 (139), 341,
 366, 367, 387 (14), 390 (112, 114)
 Oleson J. J. 121, 124 (98), 152, 156, 158
 (67)
 Olson K. B. 412, 430 (54)
 Olson P. F. 412, 430 (55)
 Ondratschek K. 56, 77 (101), 239, 251
 (234, 235)
 Onstott R. H. 86, 93, 105 (66)
 Oppenauer R. 232, 243, 249 (153), 252
 (283)
 Orent-Keiles E. 125, 140 (1), 279, 294
 (216)
 Orr J. 34, 35 (37)
 Orkent A. 243, 252 (281)
 Oroshnik W. 293 (200)
 Osborn T. B. 22, 23, 24, 30, 31, 36, 49,
 75 (33), 76 (40, 44, 45), 81 (1),
 103, 104 (11, 17, 21, 22), 220,
 247 (60), 264, 265, 283, 289 (7—
 9, 12, 18), 303, 330 (101), 338,
 387 (1, 2)

Oser B. L. 112, 114, 115, 119, 121 122
(35), 123 (51), 124 (91)
Osterberg A. E. 400, 401, 412, 416, 429
(36), 430 (38, 43, 44, 52, 62),
431 (81), 432 (137)
Ott E. 243, 252 (282)
Ott G. L. 277, 294 (205)
Overhoff I. 271, 292 (138)
Owen C. A. 400, 412, 413, 430 (59, 60,
69), 433 (179)
Owerman R. S. 411, 425, 427, 434 (183,
184, 212, 215, 216), 440, 441,
445 (24, 26)

P

Pacini A. J. 365, 389 (104)
Page R. C. 414, 434 (190), 448, 450 (13),
472, 483 (37)
Pagel W. 234, 250 (192)
Пакендорф Н. Д. 425, 433 (147)
Палладин А. В. 415, 418, 433 (158)
Palladin A. 453, 465 (40)
Palladin O. W. 243, 252 (273)
Palm T. A. 303, 328 (23)
Palmer L. S. 221, 247 (64, 65), 268,
292 (115, 116, 117, 118), 297
(334), 324, 337 (408), 346, 388
(46)
v. Panschenko-Jurewicz W. 243, 252
(274)
Pappenheimer A. M. 152, 157 (55),
300, 301, 302, 303, 304, 305, 318,
320, 324, 327 (13, 14, 15), 328
(26, 46, 54, 60), 329 (61, 62,
63, 64, 65), 330 (126, 133, 134,
135, 136), 336 (380), 360, 366,
367, 389 (85), 390 (107, 108, 125,
130), 458, 466 (97, 113)
Parcival E. G. V. 232, 249 (149), (155)
Parhon M. 453, 465 (52)
Park E. A. 300, 301, 303, 305, 316, 324,
327 (10, 16, 18), 329 (97, 98,
99), 330 (101, 102, 103, 104, 105,
116, 117, 118, 119, 120, 121),
331 (177, 178), 472, 483 (39).
Park I. O. 283, 295 (254), (255)
Parkes A. S. 453, 456, 459, 465 (57, 58),
466 (79), 473, 483 (41, 42, 44)
Parkhurst R. T. 361, 389 (91)
Parrot J. L. 259, 261 (30)
Parrot E. M. 206, 216 (24)
Parsons D. 118, 124 (90)
Parsons E. L. 127, 141 (29)
Parsons H. T. 49, 76 (49), 81, 104 (26),
146, 147, 153, 154, 157 (21, 22, 26,
28), 221, 247 (59, 61, 63), 301,
303, 316, 318, 324, 327 (16), 329
(98), 330 (121)
Parsons L. G. 310, 334 (274)

Passmore R. 234, 250 (192)
Pasteur L. 144, 156 (14), 187, 191 (1)
Patek A. J. 284, 295 (262)
Paton D. N. 303, 330 (106—109)
Patrik H. 195, 200 (29), 213, 217 (52)
Patterson J. M. 195, 197, 200 (39)
Patton R. A. 116, 121, 123 (66), 480, 484
(96)
Pavcek P. L. 152, 156, 158 (68), 190, 191,
192 (25)
Payne L. F. 458, 467 (124)
Payne J. E. 279, 294 (222)
Peachey G. 284, 296 (298), 428, 435
(233)
Peacock G. E. 222, 247 (68), 306, 333
(229)
Pearson P. B. 166, 173 (71)
Pedersen K. O. 98, 107 (149)
Reissachovitsch I. M. 463, 468 (172)
Пейсахович И. М. 372, 391 (163)
Pekelharing C. 18, 24, 36 (4)
Pelczar M. J. 152, 157 (54), 162, 163,
171, 173 (41), 174 (95), 448, 450
(23)
Pennington D. 162, 163, 172 (33), 444,
446 (45)
Pentice I. H. 277, 294 (202)
Pentler C. F. 400, 432 (124), 448, 450
(9), 472, 483 (38)
Perlman I. 197, 200 (54, 55, 56)
Perlzweig W. A. 121, 124 (102), 131,
133, 142 (74), 462, 468 (160)
Peter 451, 456, 464 (13)
Peters F. 234, 249 (169)
Peters R. A. 49, 64, 66, 67, 74, 75 (23,
24, 25), 78 (159), 79 (177, 178,
179, 215), 82, 83, 104 (31, 32),
204, 215 (13), 453, 465 (47)
Petersen E. E. 279, 294 (219)
Peterson W. H. 152, 158 (56), 162, 163,
171, 172 (31, 32, 35), 205, 206,
208, 209, 216 (20, 36, 41), 262,
263 (4), 448, 450 (20, 24)
Peterson W. J. 90, 106 (100)
Петровская О. А. 387, 393 (258, 260)
Pettenkofer 16, 37 (44)
Pfachler K. 87, 105 (78)
Pfannenstell W. 310, 334 (291, 292)
Pfiffner J. J. 206, 216 (23)
Pfund A. H. 304, 335 (331, 312)
Phemister D. B. 303, 330 (110)
Philipps A. M. 214, 217 (58)
Phillips M. 90, 106 (95)
Phillips P. H. 65, 79 (170), 164, 171,
173 (49, 50, 52), 267, 290 (36),
480, 484 (97)
Pickering J. W. 425, 434 (206)
Pieper B. 272, 273, 292 (151)
Pierce A. E. 183, 186 (31)
Piersan E. M. 220, 246 (27)

Pigott M. G. 267, 283, 291 (90), 296
(293), 305, 306, 331 (164), 333
(241, 242)
Pilgrim F. J. 114, 122 (37), 155, 158
(71), 166, 174 (74)
Pindar D. 266, 283, 290 (30)
Pitz W. 49, 76 (42), 81, 104 (19), 220,
225, 246 (49, 50), 248 (111), 265,
289 (15)
Planhefol L. 276, 293 (188)
Platt A. P. 198, 200 (63)
Platz B. R. 114, 122 (43)
Plimmer R. H. A. 222, 247 (67)
Plum P. 400, 413, 414, 433 (176), 434
(193)
Po L. 310, 334 (290)
Pohl R. 309, 313, 333 (256, 257)
Poijarvi I. 90, 105 (92)
Поликарпова Е. Ф. 383, 398 (198,
199)
Poling C. E. 171, 174 (98), 476, 483
(78)
Poll H. 463, 468 (168)
Pollack H. 456, 465 (67)
Pollard A. 259, 261 (23)
Pomerence E. 303, 329 (74)
Poore E. 102, 108 (190)
Popovicin G. 310, 334 (273, 299), 458,
466 (114)
Porter J. R. 152, 157 (54), 162, 163,
171, 173 (41), 174 (95), 448, 450
(28)
Poulsson E. 267, 291 (93)
Поволоцкая К. 222, 234, 235, 247 (35),
249 (174), 251 (224)
Power 257, 261 (18)
Powers G. F. 303, 305, 316, 330 (102),
331 (177, 178)
Poyet E. B. 237, 250 (217)
Prange 346, 388 (36)
Prange R. W. 288, 297 (338)
Pratt E. F. 159, 166, 171, 172 (11),
174 (75)
Prescott D. 282, 296 (319)
Price D. 167, 174 (83), 354, 389 (76)
Price E. A. 270, 292 (136)
Price R. W. 419, 433 (145)
Prichard W. W. 342, 343, 380, 381, 388
(27)
Prickett C. 65, 78 (163)
Prickett P. S. 315, 336 (341)
Pringle E. F. 310, 334 (293)
Pritchard H. 286, 296 (318)
Пугачева А. А. 410, 415, 427, 428, 433
(157)
Purr A. 243, 252 (271)
Purrman R. 215, 217 (60)
Pyke M. A. 67, 79 (191), 93, 102, 105
(64)
Pyle S. I. 306, 332 (202)

Q

Quackenbush F. W. 347, 368, 377, 388
(47), 392 (205, 206)
Quarles E. 190, 192 (34)
Quart 237, 250 (222)
Querido A. C. 129, 133, 139, 142 (56)
Quible T. H. 100, 107 (167)
Quick A. J. 399, 400, 410, 412, 413, 429
(18, 19, 20, 21), 433 (172, 175)
Quinquand A. 458, 467 (120)
Quinn E. J. 59, 77 (117), 267, 269, 291
(105), 292 (122, 123)

R

Rachele J. R. 148, 157 (39)
Raczynski J. 303, 330 (129)
Ravdin I. S. 453, 465 (48)
Randle S. B. 262, 263 (3, 5)
Randoin L. 222, 235, 247 (82), 303, 330
(111), 451, 453, 460, 464 (14),
465 (38), 467 (150)
Rane L. 139, 143 (122), 162, 163, 199
(26), 170, 172 (30)
Rannefeld A. N., 118, 124 (111)
Rapoport H. 259, 260, 261 (28)
Rapport M. M. 166, 173 (70)
Rapoport S. 425, 434 (29)
Rathman F. H. 285, 296 (306)
Raulin J. 60, 78 (119)
Ray S. N. 222, 224, 231, 234, 237, 247
(73, 97), 249 (144, 145, 171, 180)
Raymond W. H. 222, 247 (67)
Rea J. L. 272, 277, 292 (140), 293 (158),
463, 468 (165)
Reader V. 74, 79 (215), 202, 203, 204,
209, 215 (3, 4, 5, 6)
Record P. R. 90, 102, 106 (105, 127)
Redish M. H. 425, 434 (218)
Redman R. 276, 293 (186)
Reed C. I. 473, 483 (40)
Reed C. I. 310, 334 (294)
Reedman E. J. 120, 124 (95), 243, 252
(277)
Reerink E. H. 311, 313, 335 (314, 315,
329)
Regaud C. 354, 360, 389 (69)
Reichstein T. 162, 171, 172 (24), 174
(97), 232, 243, 244, 249 (153, 156),
252 (283, 286, 287, 288), 387,
393 (261)
Reid M. E. 235, 249 (178)
Reinmund K. 86, 89, 90, 105 (76, 87)
Reinold J. G. 414, 434 (191)
Reinhold J. G. 448, 452 (13), 472, 482
(34)
Reiss M. 456, 465 (68)
Ремезов И. А. 370, 391 (150)
Reynolds M. S. 221, 247 (63)

Reynolds R. J. W. 229, 248 (130, 137), 249 (155)
 Rhinhold J. G. 300, 327 (9)
 Rhodes M. 220, 246 (23)
 Rhoads C. P. 97, 102, 107 (138, 139), 108 (190), 412, 430 (56, 57), 455, 467 (147)
 Riag-ha-Kimm 342, 388 (21, 52)
 Riberio F. 180, 184, 185, 186 (21), 436, 445 (7)
 Rich A. R. 195, 200 (32)
 Richards M. B. 288, 297 (340), 300, 316, 318, 324, 328 (33)
 Richards G. V. 165, 173 (60), 448, 450 (16)
 Richardson A. E. V. 90, 105 (91)
 Richardson F. 396, 397, 429 (8)
 Richardson H. L. 90, 106 (96)
 Richardson L. R. 57, 77 (108), 185, 186, (38), 200 (29), 217 (52)
 Richert D. A. 425, 434 (201)
 Rickes E. L. 207, 216 (28)
 Ridout J. H. 193, 199 (8)
 Rigel B. 403, 410, 419, 432 (95), 432 (131)
 Rüsing B. 306, 333 (236)
 Rinaldi E. 236, 250 (206)
 Ringer B. H. 99, 107 (146), 342, 346, 388 (26)
 Ringier B. H. 380, 392 (211, 212, 226)
 Ringrose A. T. 94, 105 (69), 147, 152, 157 (25)
 Ringstead A. 341, 366, 480, 484 (98), 387 (16), 390 (111), 480, 484 (98)
 Ritsert K. 67, 72, 79 (188), 80 (235)
 Ritz N. D. 237, 250 (217)
 Rivkin H. 458, 459, 466 (107), 467 (129, 130)
 Rinenhart J. F. 234, 250 (193)
 Rivkin H. 300, 318, 320, 328 (37), 336 (370, 378)
 Roberto S. 349, 388 (55)
 Robeson C. D. 272, 275, 287, 292 (162), 296 (325), 344, 393 (262)
 Robeznieks I. 259, 261 (25)
 Robinson A. 167, 168, 169, 170, 174 (84, 85), 437, 438, 445 (16)
 Robinson H. J. 427, 433 (164)
 Robinson R. 220, 246 (51)
 Robinson W. L. 193, 199 (1), 300, 318, 324, 328 (30, 31)
 Roblin R. O. 183, 184, 186 (30, 32)
 Roboz E. 117, 124 (84)
 Robscheit-Robbins F. S. 97, 107 (140)
 Robbins E. B. 140, 143 (124)
 Robbins W. J. 53, 56, 61, 62, 70, 77 (98, 102, 104, 108), 78 (123, 124, 129, 138, 143, 144, 145), 80 (221), 116, 123 (62)

Roberts W. L. 411, 427, 434 (182), 448, 450 (10)
 Rogers L. M. 50, 76 (56), 83, 104 (35), 109, 121 (1), 127, 141 (17)
 Рохлина М. Л. 451, 456, 465 (28, 29)
 Röhmann F. 30, 31, 32, 37 (25)
 Rohr F. 306, 333 (230)
 Rohrmann E. 159, 160, 163, 171, 172 (10), 173 (42), 174 (96)
 Rominger E. 321, 337 (385)
 Rondoni P. 460, 467 (148)
 Розанова В. 285, 296 (302)
 Rosonova V. 285, 296 (303)
 Rose C. S. 148, 150, 156, 157 (3, 4, 37), 444, 446 (49)
 Rosedale J. L. 222, 247 (67)
 Rosenblum L. A. 125, 126, 140 (4)
 Roseman S. 425, 434 (215)
 Rosenheim O. 279, 294 (223), 306, 310, 333 (231), 334 (261, 262, 263, 264, 265, 266, 295)
 Rosenthal H. 387, 393 (261)
 Роскин Г. И. 240, 241, 251 (258, 262, 266)
 Roscol M. H. 50, 76 (54, 55), 83, 84, 85, 104 (33, 34, 37), 109, 122 (3)
 Rose C. L. 140, 143 (124)
 Rosenberg C. 289, 296 (300)
 Rosenberg H. R. 58, 74, 77 (113), 92, 100, 106 (118), 142 (45), 189, 191 (14), 194, 199 (15), 233, 249 (168), 278, 280, 287, 294 (206), 314, 315, 355 (333), 346, 388 (38), 408, 409, 433 (162)
 Rossister R. 453, 465 (47)
 Rothrock H. A. 306, 332, (207)
 Rotschild E. 401, 431 (80)
 Rourke G. M. 412, 430 (64, 65)
 Roy G. K. 114, 123 (46)
 Rousseau E. 310, 334 (275)
 Rowlands I. W. 372, 391 (162)
 Rowland M. 58, 77 (114)
 Rubbo S. D. 177, 178, 180, 185, 186 (6), 436, 445 (4, 12), 448, 450 (21)
 Rubin S. H. 155, 156, 158 (82), 448, 450 (14)
 Rubinstein D. 135, 139, 142 (84)
 Rubner M. 17, 37 (45, 46)
 Ruchle A. 50, 76 (73)
 Rudra M. M. 236, 237, 249 (184), 250 (199)
 Rudy H. 50, 76 (74), 86, 97, 98, 100, 105 (73, 74, 84), 107 (142, 151, 152, 168), 464, 468 (177)
 Rügger A. 286, 296 (312), 401, 408, 431 (83, 84)
 Ruffin I. M. 127, 128, 141 (29, 33), 138, 143 (116, 117)
 Ruhkopf H. 50, 76 (66)
 Ruigh W. L. 315, 322, 335 (337, 338)

Румянцева А. В. 452, 465 (30)
 Rupel I. W. 324, 337 (407)
 Ruppert W. 378, 391 (185), 470, 482
 (3)
 Russel H. K. 414, 434 (190), 472, 483
 (37), 448, 450 (13)
 Russell G. R. 305, 331 (160)
 Russell W. C. 267, 278, 291 (76), 300,
 318, 328 (37)
 Rusznyak St. 253, 254, 256, 257, 259,
 260 (1, 3, 4, 11)
 Rydbom M. 272, 292 (148)
 Rydeen J. O. 281, 294 (233, 234)
 Rygh Agat 230, 229, 248 (139)
 Rygh Ottar 230, 229, 248 (139)
 Rygh O. 311, 322, 335 (305), 337 (395)
 Rytz W. 61, 78 (130)

S

Saastamoinen S. 90, 106 (99), 276, 293
 (185)
 Sah P. P. 267, 278, 291 (70)
 Saha K. C. 243, 252 (230)
 Sahasi Y. 348, 388 (51)
 Sakai R. 189, 192 (16)
 Salmon O. N. 444, 446 (48)
 Salmon W. D. 65, 78 (163), 117, 124 (88),
 196, 200 (46), 267, 278, 291 (69)
 Salomon H. 87, 88, 105 (79, 86), 342,
 346, 380, 388 (26), 392 (211,
 212, 216, 226), 401, 408, 431 (80,
 83, 84)
 Salter H. P. 297 (330)
 Самойлов А. Ф. 279, 294 (215)
 Самохвалова Г. В. 318, 324, 336 (371)
 Sampson M. M. 372, 391 (165), 456, 466
 (88)
 Sampson W. L. 53, 77 (94), 120, 124 (95),
 405, 406, 407, 415, 416, 418, 432
 (117, 122, 141), 448, 450 (16)
 Samuels L. T. 237, 250 (217), 454, 455,
 465 (60), 473, 483 (46)
 Sandler A. S. 277, 293 (197)
 Sarett H. P. 72, 80 (227), 162 163,
 173 (37), 438, 445 (21)
 Sarma P. S. 121, 124 (106, 107)
 Satoda I. 128, 142 (45)
 Saunders F. 129, 133, 137, 142 (63),
 143 (115), 171, 174 (93)
 Scarborough H. 243, 252 (278), 256,
 259, 260 (9)
 Schaefer A. E., 117, 123 (77), 124 (85),
 138, 139, 143 (120), 164, 165,
 171, 173 (58), 193, 195, 199 (9),
 437, 445 (15)
 Schaumann H. 49, 75 (10)
 Sheard C. 320, 336 (376)
 Scheel L. D. 441, 445 (26), 425, 434 (216)
 Scheider E. 414, 434 (191), 448, 450 (13),
 472, 482 (34)

Schenck J. R. 196, 197, 198, 199, 200
 (32)
 Шерешевский 452, 465 (30)
 Scherman H. C. 222, 223, 225, 247 (79,
 86, 102, 103), 300, 302, 304, 318,
 324, 327 (13, 14), 329 (65—68),
 481, 484 (94, 101)
 Scheunert A. 267, 274, 287, 291 (98), 293
 (173), 296 (321)
 Schiebllich M. 287, 296 (321)
 Schiedt B. 243, 252 (285)
 Schiff E. 428, 435 (226, 227, 228)
 Schiller A. A. 473, 483 (40)
 Shimamura T. 49, 75 (12)
 Schindel L. 316, 336 (352, 353)
 Schioppa L. 365, 389 (103)
 Schipley P. G. 301, 302, 303, 305, 316,
 318, 321, 324 327 (16—18), 328
 (20), 329 (94—99), 330 (104, 105,
 121), 331 (138, 177, 178)
 Schirmann M. A. 306, 332 (210)
 Schiro H. S. 117, 124 (81)
 Schleip W. 378, 391 (186), 470, 482 (1)
 Schlemmer F. 233, 249 (164)
 Schlenk F. 118, 124 (118), 135, 136,
 143 (93, 94, 97—100), 456, 464,
 466 (73)
 Schlientz W. 274, 293 (168)
 Schlittler E. 88, 105 (86)
 Schlutz F. W. 309, 333 (255)
 Шмидт А. 412
 Шмидт А. А. 233, 234, 235, 249 (167,
 172)
 Schmidt C. L. A. 399, 412, 414, 429
 (22—24), 430 (59), 434 (195)
 Schmitz E. 456, 465 (67, 68)
 Schmorl G. 298, 303, 318, 327 (3)
 Schneider H. A. 114, 122 (43)
 Schoedel J. 306, 333 (232)
 Schoeller W. 463, 468 (168)
 Schogoleff C. 360, 389 (85)
 Schönheimer R. 316, 336 (352, 353)
 Schöndeyder F. 279, 294 (219), 395,
 398, 399, 400, 411, 426, 429
 (4, 11—13, 15), 448, 449, 450 (7)
 v. Schoor A. 114, 123 (47)
 Schopfer W. H. 53, 54, 55, 56, 57, 60,
 61, 63, 68, 70, 71, 72, 75, 77 (98,
 99), 78 (121, 122, 128, 152), 80
 (225), 90, 91, 105 (88, 89), 115,
 116, 119, 123 (54), 129, 142 (58),
 157 (51, 53), 163, 173 (47), 189,
 190, 191, 192 (22, 32), 234, 235,
 239, 249 (170), 276, 278, 281,
 293 (182, 183), 294, (207), 315,
 336 (350), 346, 388 (37), 447, 449
 (1)
 Schöpp K. 87, 90, 105 (78, 79, 86),
 272, 273, 275 292 (156), 293 (163)
 Schort D. M. 267, 288, 290 (33)

Schotland C. E. 116, 123 (71)
 Schrader G. 65, 78 (163)
 Schraffenberger E. 470, 482 (28, 29, 30, 31, 32)
 Schreiber E. 323, 337 (396)
 Schukers C. F. 208, 216 (31, 32)
 Schukina L. A. 418, 424, 433 (146, 159)
 Schultz A. S. 116, 123 (59), 162, 163, 173 (40)
 Schultz F. 50, 70, 76 (66), 80 (220)
 Schultz H. W. 91, 106 (110)
 Schultz O. 297 (337), 306, 333 (230)
 Schumacher A. E. 94, 102, 106 (130)
 Schuster P. 66, 79 (180), 464, 468 (176)
 Schwartz C. 320, 336 (377)
 Schwartz W. 447, 449 (3)
 Schwarz L. 243, 252 (287)
 Schweitzer C. E. 403, 431 (95)
 Scott M. L. 208, 216 (34)
 Scotti-Foglieni L. 227, 248 (119, 120)
 Scudi J. V. 116, 121, 123 (73), 124 (101)
 Scutino L. 453, 465 (50)
 Sebesta E. E. 209, 216 (39)
 Sebrell W. H. 85, 86, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 105 (65, 66), 106 (115), 107 (133, 134, 135, 136), 164, 171, 173 (51), 195, 200 (36), 411, 427, 434, (185, 186), 448, 450 (15), 479, 483 (72, 73)
 Seid J. 378, 391 (184), 470, 482 (2)
 Seidell A. 49, 50, 75 (16—20), 76 (52, 53, 58, 59), 82, 84, 104 (29, 30)
 Seidenberg S. 146, 147, 157 (19)
 Selbie F. K. 176, 180, 185, 186 (3), 436, 445 (2)
 Seligman A. M. 412, 430 (45)
 Sell M. T. 265, 268, 289 (22), 291 (113)
 Semenov N. G. 418, 433 (159)
 Sen K. C. 90, 106 (103)
 Senat 354, 360, 361, 389 (70)
 Senear A. E. 166, 173 (70)
 Sen Gupta P. N. 243, 252 (279)
 Seshan P. A. 90, 106 (103)
 Set P. 312, 335 (322)
 Sevag M. G. 166, 174 (78)
 Shang-Ming Chen 258, 261 (21)
 Shantz E. M. 285, 286, 287, 296 (308, 317, 320)
 Shapiro S. 425, 434 (218)
 Shapiro P. F. 400, 412, 429 (30, 31), 430 (37)
 Shapter R. E. 90, 105 (91)
 Sharp E. A. 405, 419, 432 (111)
 Sharpe J. S. 300, 303, 318, 324, 328 (48)
 Shaw H. F. 306, 333 (226, 227)
 Shaw J. 65, 79 (170), 164, 171, 173 (50, 52), 480, 484 (97)
 Shear M. I. 310, 334 (276), (277)
 Sheard C. 458, 466 (90, 91, 92, 93), 467 (125)

Shekin L. 135, 139, 142 (84)
 Shelesnyak M. C. 455, 467 (146)
 Shelling D. H. 320, 336 (379)
 Shemiakin M. M., 418, 424, 433 (146, 159)
 Sherman E., 306, 308, 309, 333 (217, 218, 252—254)
 Sherman H. 58, 64, 77 (111, 112), 85, 91, 105 (55), 194, 199 (23), 265, 280, 290 (23, 24), 294 (226), 470, 474, 475, 481, 482 (6), 483 (58, 61, 62, 63)
 Sherwood C. R. 453, 465 (45)
 Sherwood R. M. 288, 290 (40)
 Shettles L. B. 414, 434 (188, 189), 472, 482 (35)
 Shimamura T. 128, 141 (42)
 Shimotori N. 321, 322, 327, 337 (393, 413, 414), 366, 386, 390 (117, 118)
 Shlaer S. 284, 295 (259, 261)
 Shock N. W. 479, 483 (72, 73)
 Shohl A. T. 300, 303, 310, 318, 323, 324, 328 (28, 49), 329 (84), 334 (296), 337 (399)
 Shourie K. L. 131, 142 (71), 462, 467 (157)
 Shrewsburg C. L. 456, 465 (65)
 Shurley B. R. 283, 295 (246)
 Shutt F. T. 90, 106 (94)
 Shute E. V. 386, 393 (243, 244, 245, 246)
 Sieber R. 164, 165, 171, 173 (59)
 Siegel L. 114, 115, 121, 123 (51), 114, 115, 121, 123 (51)
 Sieve B. F. 179, 185, 186 (9), 436, 445 (9), 476, 484 (83)
 Silvestre de Sacy, G. 303, 329 (73)
 Simmonds N. 49, 76 (35, 42, 49), 81, 104 (13, 19, 26), 265, 289 (15), 300, 301, 302, 303, 316, 318, 324, 327 (7, 17, 16, 18), 328 (20), 329 (94—99), 330 (104, 105, 116—121), 331 (177, 178), 376, 391 (175)
 Simmonds R. W. 214, 215, 217 (59)
 Simmonds S. 196, 197, 198, 199, 200 (52)
 Simmonet H. 317, 336 (359), 451, 453, 464 (14) 465 (38)
 Simms H. D. 164, 166, 171, 173 (55, 65, 66)
 Simola P. 66, 79 (175)
 Simpkins G. W. 285, 296 (304)
 Simpson G. 49, 75 (11)
 Simpson M. E. 454, 465 (59) 473, 483 (43)
 Simpson I. W. 284, 295 (283)
 Sinclair H. 66, 79 (176)
 Singal S. A. 153, 158 (62)
 Singer E. 341, 372, 378 (18, 19), 391 (162)

Singher H. O. 102, 108 (190), 455, 467 (147)

Sizoo G. J. 321, 337 (387, 388)

Sjögren B. 415, 419, 432 (128)

Sjollem B. 279, 294 (241)

Skeggs H. R. 162, 163, 172 (38)

Skelly W. C. 324, 337 (406)

Skelton R. F. 220, 246 (20, 21, 22)

Sklow I. 455, 467 (141)

Sloane L. H. 208, 216 (33)

Slobodkin N. H. 207, 208, 216 (29)

Smakula A. 50, 53, 76 (76)

Smedley-MacLean I. 269, 292 (126), 306, 333 (219)

Smith A. H. 220, 246 (52, 53), 267, 278, 290 (27), 291 (70)

Smith B. F. 478, 483 (67)

Smith D. T. 125, 127, 128, 138, 140 (2), 141 (29, 33), 143 (116, 117, 118)

Smith D. W. 220, 246 (40)

Smith F. 232, 249 (149, 155)

Smith H. H. 269, 292 (126), 305, 306, 308, 333 (219, 246)

Smith H. P. 399, 400, 412, 413, 429 (27, 35), 430 (41, 59, 60, 68, 71), 433, (174, 179), 442, 445 (30), 448, 450 (12), 472, 482 (33)

Smith I. A. 198, 200 (62, 63)

Smith L. I. 342, 343, 344, 380, 381, 388 (27, 33), 392 (218)

Smith L. W. 306, 333 (241, 242)

Smihl M. C. 90, 106 (101)

Smith M. E. 85, 104 (39), 109, 122 (5)

Smith M. J. 49, 76 (50, 51), 81, 83, 104 (27, 28), 127, 141 (16), 442, 445 (28)

Smith P. G. 403, 431 (95)

Smith P. W. 367, 368, 390 (131)

Smith S. G. 128, 129, 138, 141 (33), 142 (48), 143 (118)

Smith S. L. 58, 64, 77 (112), 480, 484 (94)

Smith T. H. 218, 245 (1)

Smith W. K. 411, 427, 434 (182), 448, 450 (10)

Smithe C. V. 237, 250 (218, 219)

Smizh L. W. 305, 331 (164)

Smullen J. J. 460, 467 (138)

Smyth D. 69, 79 (206)

Snell A. M. 400, 412, 414, 416, 427, 429 (32, 36), 430 (38, 44, 52, 61, 62, 74), 432 (137), 434 (192), 442, 445 (32)

Snell E. E. 91, 92, 100, 102, 106 (108, 109), 107 (170), 108 (174), 116, 118, 119, 120, 123 (56), 124, (92, 109, 111, 112, 118), 129, 131, 132, 133, 139, 142 (59, 77), 152, 155, 158 (57, 72, 73), 160—163, 166, 167, 171, 172 (14, 22, 31,

32, 33, 36), 173 (39, 69), 174 (79), 190, 192 (34), 205, 206, 208, 216 (20, 22, 37), 444, 446 (45), 448, 450 (24)

Snelling D. H. 458, 459, 466 (111, 112)

Snow C. P. 233, 249 (158)

Soames K. M. 267, 291 (80), 303, 330 (122)

Sobel J. 310, 334 (297)

Sober H. A. 212, 216 (43), 262, 263 (3)

Socin C. 18, 36 (3)

Soder H. 263 (6)

Соколова П. В. 451, 456, 465 (28)

Solandt D. J. 195, 200 (38)

Солдатенков П. Ф. 288, 297 (335)

Solmssen U. V. 285, 286, 287, 296 (309—311), 416, 432 (135)

Солун А. С. 34, 37 (40), 288, 297 (336), 300, 318, 324, 327 (6)

Sonderhoff R. 315, 336 (343)

Soskin 193, 199 (4)

Southwick Ph. L. 440, 446 (51)

Spagnol G. 369, 390 (142)

Sparling E. M. 159, 172 (6)

Spectog H. 97, 107 (141)

Spellbert M. A. 195, 200 (31)

Spencer H. S. 367, 386, 390 (124)

Spero L. 425, 434 (209, 215)

Spichtin W. 453, 465 (53)

Spies T. D. 116, 117, 123 (57, 69, 70, 72), 124 (81), 128, 130, 137, 138, 140, 141 (35, 36), 142 (65), 143 (105, 111, 123), 166, 171, 173 (69), 174 (101), 387, 393 (251)

Spies J. W. 458, 467 (118)

Spitrer E. H. 444, 446 (50)

Spohr E. 463, 468 (169)

V. Spreter T. 458, 467 (121)

Squibl R. L. 117, 123 (79)

Stahmann M. A. 411, 425, 427, 434 (183, 211, 212, 215), 440, 445 (23, 24)

Stammers A. D. 267, 291 (94, 95)

Stamp T. C. 175, 186 (2)

Stanley E. B. 90, 106 (101)

Stanley-Brown M. 399, 400, 412, 429 (18)

Stannus H. S. 136, 143 (106), 456, 466 (74)

Stanton A. 28, 37 (20), 48, 49, 75 (4), 76 (36)

Stare F. J. 95, 107 (137)

Staubery S. R. 161, 166, 167, 172 (12), 173 (69)

Stearns G. 306, 332 (203)

Steele J. M. 179, 186 (40)

Steenbock H. 49, 76 (39), 81, 104 (16), 114, 122 (43), 220, 222, 246 (40), 247 (66, 71), 265, 267, 268, 275, 277, 280, 284, 288, 289 (19, 22),

- 291 (91, 111—113), 292 (114), 293 (175, 176), 307, 316, 327 (19), 328 (12), 329 (69—71), 331 (176), 332 (193, 194, 213), 333 (233—236), 336 (354), 347, 362, 368, 383, 385, 388 (47), 389 (94), 392 (196, 205, 206), 398, 408, 429 (16), 443, 446 (38, 39), 458, 467 (123)
- Stein H. J. 117, 123 (80), 165, 171, 173 (64)
- Steinach E. 346, 354, 361, 389 (75, 90)
- Steinberg C. L. 387, 393 (252)
- Steinberg R. 60, 78 (120)
- Stenquist F. 147, 157 (20)
- Stepp W. 264, 289 (1, 2, 3, 4, 5), 303, 316, 330 (123, 124)
- Stephenson M. 269, 292 (120)
- Стенпун О. А. 452, 465 (30)
- Stern R. O. 146, 154, 157 (24)
- Stevens J. P. 111, 112, 122 (18, 27, 28, 32), 127, 141 (24)
- Stewart C. P. 243, 252 (278)
- Stewart J. D. 412, 430 (63, 64, 65)
- Stiebeling H. K. 302, 329 (67, 68)
- Still G. F. 220, 246 (39), 247 (55)
- Stiller E. T. 111, 112, 113, 122 (28, 29), 162, 172 (23), 208, 216 (35)
- Stillman 197, 200 (56)
- Stockard C. R. 300, 303, 318, 324, 328 (50)
- Stockberger D. C. 306, 333 (241, 242)
- Stohlman E. F. 442, 445 (28)
- Stokes J. K. 155, 156, 158 (80), 207, 216 (28)
- Stokstad E. L. R. 205, 206, 207, 208, 209, 216 (21, 27, 29, 33), 400, 401, 406, 430 (76), 431 (77)
- Stolk D. 310, 334 (298)
- Stone R. E. 128, 137, 138, 141 (36), 143 (111)
- Stone S. 387, 293 (249)
- Storms L. B. 265, 267, 278, 290 (24, 56)
- Stout A. K. 116, 123 (61), 188, 191 (12)
- Straub F. B. 92, 99, 106 (124), 107 (160, 161)
- Strauss E. 185, 186 (39)
- Strecker A. 194, 199 (24)
- Street H. R. 65, 79 (168), 85, 94, 102, 105 (67), 117, 123 (76)
- Stringfield O. L. 306, 332 (204)
- Ströble R. 86, 105 (70)
- Strong F. M. 91, 92, 100, 102, 106 (108), 107 (170), 119, 124 (93), 127, 130, 132, 137, 138, 140, 141 (31), 142 (64), 143 (126, 127), 162, 163, 166, 171, 172 (31, 32, 35), 174 (72)
- Struck H. C. 473, 483 (40)
- Subbaraw Y. 102, 108 (185), 139, 143 (122), 162, 163, 170, 172 (30), 195, 199 (26)
- Subrahmanyam V. 66, 79 (181, 182)
- Sudenstricker V. P. 91, 92, 93, 97, 106 (115)
- Sugawara T. 235, 249 (179)
- Sugiura K. 49, 76 (48), 81, 104 (25), 222, 247 (70)
- Sugita M. 375, 391 (171)
- Suksta A. 117, 123 (80)
- Subkowitch H. W. 323, 337 (398)
- Sullivan M. 147, 148, 157 (31)
- Sullivan W. R. 411, 425, 427, 434 (183, 212, 215, 216), 440, 441, 445 (24, 26)
- Suoto A. B. 234, 250 (198)
- Supplee G. C. 300, 306, 318, 328 (38), 333 (237, 238)
- Sure B. 85, 102, 104 (39), 108 (188, 189), 109, 122 (5), 178, 181, 186 (10, 11, 42), 194, 199 (11), 213, 216 (47, 49), 340, 373, 376, 387 (6, 7), 391 (167), 436, 445 (10), 453, 465 (42, 43), 470, 474, 482 (10), 483 (57, 59)
- Suzman H. 245, 252 (293)
- Suzuki U. 49, 75 (12), 128, 141 (42), 348, 388 (51)
- Svirbely J. L. 229, 248 (134, 135)
- Swaminathan M. 131, 142 (71), 462, 467 (157)
- Swartz D. 62, 78 (137)
- Swingle W. W. 300, 327 (9)
- Swomalainen P. 288, 297 (341)
- Sydenstricker V. P. 85, 91, 92, 93, 106 (115), 127, 141 (30), 153, 158 (62)
- Szarka A. 369, 390 (136)
- Szent-Györgyi A. 85, 104 (48), 228, 229, 230, 233, 238, 242, 248 (128, 129, 134, 135, 137), 249 (165), 251 (226, 267), 253, 254, 257, 258, 259, 260 (1—5, 13), 261 (19, 29, 32), 464, 468 (177)
- von Sztaretsky G. 236, 237, 250 (204, 221)
- Szumauska 128, 142 (43)
- Szyska W. 425, 434 (202)

T

- Tacker E. A. 310, 334 (294)
- Taffel N. 242, 251 (260)
- Tage-Hansen E. 399, 412, 414, 429 (17), 430 (66), 434 (194)
- Takaki K. 25, 26, 36 (14)
- Tamura J. 171, 174 (91)
- Tanner W. T. 127, 141 (13)
- Tanret C. 315, 336 (345—348)
- Tansley K. 286, 296 (316)

Tatum E. L. 179, 180, 185, 186 (12)
 Tauber H. 238, 251 (227)
 Taylor F. H. L. 234, 250 (194)
 Taylor H. C. Jr. 455, 467 (147)
 Tehang J. 56, 77 (103), 276, 277, 293 (184)
 Черкес Л. А. 240, 251 (245), 452, 465 (33), 476, 483 (75), 484 (91, 93)
 Чичибабин А. Е. 188, 191 (9), 194, 199 (19)
 Tecklenburg M. L. 277, 293 (199)
 Telford J. R. 341, 366, 387 (15), 390 (115)
 Teng-Yi Lo 258, 261 (20, 21)
 Teply L. J. 135, 139, 142 (85), 462, 468 (164)
 Тепеза С. И. 451, 456, 465 (28)
 Thayer S. A. 396, 401, 403, 404, 405, 406, 408, 409, 415, 416, 419, 429 (10), 431 (85, 86, 87, 98, 99, 100, 105), 432 (118, 119, 120, 121, 125), 433 (149)
 Theorell H. 98, 107 (148, 150, 153, 154)
 Thimann K. V. 152, 158 (60)
 Thurston L. M. 221, 247 (64, 65)
 Thomas A. W. 280, 294 (226)
 Thomas B. H. 302, 306, 329 (62), 333 (233, 236), 386, 392 (230)
 Thomas H. 315, 336 (343)
 Thomas 127, 141 (30)
 Thompson L. D. 95, 107 (137)
 Thompson M. R. 136, 143 (107)
 Thompson R. C. 179, 180, 185, 186 (13)
 Thompson J. D. 367, 390 (123)
 Thompson R. 66, 79 (177)
 Tilden E. B. 267, 288, 290 (42)
 Tillmans J. 224, 231, 247 (92, 93, 94, 95), 248 (133, 141, 142), 249 (143)
 Tinkler O. A. 272, 293 (160)
 Tischer J. 274, 293 (172)
 Tischler M. 385, 392 (201), 405, 406, 407, 415, 416, 418, 420, 421, 422, 424, 426, 432 (117, 122, 141)
 Tissdall F. F. 304, 305, 306, 331 (147), 332 (179, 180, 181, 182), 333 (239)
 Titin 257, 261 (18)
 Titus H. W. 317, 336 (368)
 Titus R. W. 300, 318, 328 (41, 42)
 Tobitani T. 425, 434 (207)
 Todd A. R. 51, 52, 76 (87), 343, 344, 388 (29)
 Tolstoi E. 302, 328 (59)
 Tomkins F. S. 406, 408, 432 (140)
 Tonniss B. 145, 150, 152, 156, 157 (14)
 Tonutti E. 240, 251 (265)
 Torigoe M. 460, 467 (139, 140)
 Törö E. 242, 251 (253)
 Totter J. R. 208, 216 (33)
 Tourtelotte D. 305, 306, 332 (214)

Townsend S. R. 412, 430 (67)
 Tozer F. H. 305, 331 (172)
 Trager W. 102, 108 (185)
 Traub H. 63, 78 (154)
 Trautman G. 315, 335 (335)
 Trendelnburg P. 452, 465 (31)
 Tristram G. R. 194, 199 (17)
 Trost J. F. 267, 269, 278, 291 (73, 74)
 Truesdail J. H. 159, 160, 163, 172 (9, 10), 173 (42)
 Trumble H. C. 90, 105 (91)
 Tschesche R. 50, 51, 76 (66), 215, 217 (61)
 Tucker H. F. 197, 198, 200 (57, 60)
 Tully R. H. 237, 250 (213, 214)
 Turner R. G. 283, 295 (246—249)
 Tuson R. C. 273, 275, 293 (164)
 Tuszon P. 279, 294 (239)
 Tweedy W. R. 460, 467 (137, 138, 139, 140)
 Twort F. W. 408, 409, 426, 433 (167)
 Tyson M. D. 267, 283, 290 (27)
 Tytell A. A. 171, 174 (91)

U

Udiljak M. 481, 484 (101)
 Ueno J. 342, 388 (22), 470, 482 (14)
 Ugami S. 212, 213, 216 (46, 48), 474, 483 (55, 56)
 Уланова М. Н. 235, 251 (225)
 Улитина П. Д. 410, 415, 427, 428, 433 (157, 163)
 Umbreit W. W. 118, 124 (116, 119)
 Unberbjerg G. K. 386, 293 (231)
 Underhill F. P. 126, 135, 141 (7)
 Underhill W. F. 287, 296 (322)
 Unger L. J. 35 (38), 37, 220, 222, 225, 233, 246 (41, 42, 43, 44), 248 (106), 249 (163), 302, 303, 304, 305, 328 (55), 330 (127, 130—135)
 Ungley C. C. 74, 79 (214), 102, 108 (178), 244, 245, 252 (291), 288, 297 (342), 324, 337 (410)
 Ungnade H. E. 342, 343, 388 (27), 380, 381, 388 (27), 392 (218)
 Unna K. 102, 108 (190, 199), 120, 121, 124 (95, 103, 104), 140, 143 (125), 165, 171, 173 (60), 174 (100), 448, 450 (16), 455, 467 (147)
 Urechia C. J. 310, 334 (299), 358, 466 (114)
 Urner J. A. 353, 389 (63)
 Utewski A. 453, 465 (40)

V

Vack C. 305, 332 (183)
 Valentine E. H. 414, 434 (191), 448, 450 (13), 472, 482 (34)

Van Hoog E. G. 102, 108 (184)
 Van Vagenen G. 372, 391 (152)
 van Vagtendonk W. Y. 133, 142 (58)
 Vasarhelyi E. 451, 453, 464 (11)
 Vandelbelt J. M. 406, 433 (150)
 Bapra E. 33, 34 (28)
 Vaubel R. 224, 247 (93, 94, 95)
 Vennesland B. 68, 79 (193)
 Victor J. 367, 390 (127)
 Vichoever A. 387, 393 (256)
 Vigneaud V. 148, 149, 150, 155, 156,
 157 (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42,
 44, 45, 47), 158 (70, 76, 77, 78),
 159, 172 (8)
 Vilter R. W. 116, 117, 123 (70), 124
 (81), 136, 137, 143 (105)
 Vilter S. P. 116, 123 (57), 136, 137,
 143 (105)
 Винцент 452, 465 (32)
 Virtanen A. I. 90, 106 (99), 276, 293
 (185)
 Visco S. 128, 141 (39)
 Visscher M. B. 366, 390 (109)
 Vedder E. 28, 37 (21), 49, 75 (13), 289,
 296 (300)
 Van Veen A. G. 50, 76 (69), 277, 293
 (196)
 Verzar F. 369, 371, 390 (137—140),
 451, 453, 456, 464 (8—13)
 Vetter H. 128, 142 (46)
 Voegtline 243, 252 (268), 458, 467 (126,
 127)
 Vogel K. M. 458, 467 (127)
 Vogelaar J. P. 242, 251 (256)
 Vogt E. 369, 390 (134), 451, 464 (7)
 Vogt-Möller P. 386, 393 (240, 241, 242)
 Voit C. 16, 17, 37 (43)
 Vollmer H. 327, 337 (417)
 Vorthey E. H. 183, 186 (31)
 Vralely V. 272, 292 (144)
 Vries J. 321, 337 (387)

W

Waddell J. 362, 383, 385, 389 (94),
 392 (196), 443, 446 (38, 39)
 Waddell W. W. 400, 413, 433 (177, 178,
 179), 472, 482 (36)
 Wade N. J. 193, 195, 196, 199 (10),
 200 (47)
 Wade P. A. 458, 466 (108)
 Wadehn F. 371, 391 (157), 463, 468
 (170)
 Wagner J. R. 262, 263 (5)
 Wagner K. H. 274, 293 (173), 361, 389
 (88)
 Wagner R. 460, 467 (153)
 Wagner-Jauregg T. 85, 86, 91, 104 (40—
 43, 52, 53), 105 (54, 72), 109, 122
 (6, 7, 8, 9), 127, 141 (27)

Wagtendonk W. Y. 151, 152, 157 (53)
 Waisman H. A. 114, 122 (44), 136, 143
 (104), 160, 161, 164, 167, 171,
 172 (18, 19, 21), 174 (80)
 Wakeman A. J. 49, 76 (40), 81, 104 (17)
 Wald G. 278, 281, 283, 284, 294 (208),
 295 (243, 258, 265—267), 296 (315)
 Walker D. J. 373, 376, 391 (167)
 Walker E. 315, 336 (344)
 Walker O. 272, 273, 277, 278, 292 (152,
 154), 293, (191, 192), 294 (213)
 Wallenfels K. 415, 416, 419, 432 (126)
 Walter F. 255, 260 (7)
 Wang C. C. 267, 288, 290 (46), 303, 329
 (79)
 Warburg E. 255, 260 (8)
 Warburg F. M. 234, 250 (196)
 Warburg O. 85, 86, 92, 97, 98, 99, 104
 (44—46), 105 (71), 106 (122), 107
 (143, 147), 135, 143 (96), 456,
 464, 466 (72), 468 (178)
 Ward J. F. 317, 336 (364)
 Waring C. H. 126, 141 (5)
 Warkany J. 471, 482 (24, 25, 26, 27,
 28, 29, 30, 31, 32)
 Warner E. D. 366, 390 (121), 399, 400,
 412, 413, 429 (27, 35), 430 (41,
 68, 71, 72), 432 (123), 433 (174),
 442, 445 (30, 31), 448, 450 (12),
 472, 482 (33)
 Wason J. M. 265, 283, 289 (17)
 Waterman R. E. 50, 51, 76 (65, 70),
 77 (78), 201, 215 (1)
 Watson A. 303, 306, 330 (107, 108, 109),
 333 (240)
 Watson E. M. 386, 393 (237, 238, 247)
 Wawra C. Z. 257, 260 (15)
 Weber F. 235, 249 (176)
 Webster A. 49, 75 (11)
 Webster E. T. 272, 293 (158)
 Webster T. A. 279, 294 (223), 306, 310,
 312, 333 (231), 334 (261—266,
 279, 300), 335 (319, 323—325)
 Wechsler J. S. 387, 393 (250)
 Wedgawood P. E. 224, 247 (90)
 Weed K. L. 310, 334 (296)
 Wegner M. J. 102, 108 (182), 114, 121,
 122 (40), 124 (99)
 Wehrli H. 272, 273, 292 (151)
 Weidel H. 129, 142 (50, 54)
 Weider F. V. 311, 335 (305)
 Weihe H. D. 90, 106 (95)
 Weil A. 451, 464 (6)
 Weil-Malherbe H. 68, 79 (202)
 Weinstock H. H. 159, 160, 161, 162,
 167, 171, 172 (10, 11, 14, 22),
 173 (42), 174 (83)
 Weinstock M. 300, 302, 304, 305, 306,
 307, 308, 309, 316, 318, 320, 328
 (37, 56—59), 330 (136), 331 (137),

332 (182)
 243. 252—
 (370, 378)
 K.
 Wassenböck M.
 Wassenböck A. D. 19
 Wassenböck M. S. 1
 Wassenböck G. 312
 Wassenböck F. M. 220
 Wassenböck G. 11. 2
 Wassenböck H. 281,
 Wassenböck F. W. 1
 Wassenböck F. 27
 Wassenböck F. 3
 Wassenböck F. 321
 Wassenböck 335 (321)
 Wassenböck 392 (227)
 Wassenböck C. H.
 Wassenböck 102, 108
 Wassenböck 445 (5)
 West P. M. 145
 West 240, 251
 Westenbrink
 Westerfeld W.
 Westphal K.
 (305)
 Weygand F. 8
 Weygand 105 (75),
 Weygand 108 (17
 Weygand (126), 4
 Weygand 468 (177)
 Weymuller C.
 Whalen F. 59
 Wheeler G. A.
 109, 12
 14, 15,
 Whipple G. H.
 (25)
 White A. G.
 (173),
 White G. C.
 White P. 62
 Whittenberge
 Widenbauer
 Wiedling S.
 Wieland H.
 Wieland T. 1
 Wijk 173 (4
 Wilder A. 311
 Wilder R. M.
 Wilder T. S.
 Wilder V. M.
 Wildiers E.
 187
 Wilding S.
 Wilgus H.
 (54)
 Wilkes E. T.
 Wilkins R.

332 (188—192), 333 (217, 218,
 243, 252—254), 335 (306), 336
 (370, 378), 459, 467 (129, 130)
 Weissenböck K. 234, 235, 249 (175)
 Weissenböck M. 234, 235, 249 (175)
 Welch A. D. 195, 196, 197, 198, 199
 (27), 200 (53, 58, 61)
 Welch M. S. 197, 198, 200 (58)
 Weldlich G. 312, 335 (327)
 Wells F. M. 220, 246 (54)
 Wendt G. 11, 214, 222 (19, 20, 21, 22,
 23, 24)
 Wendt H. 281, 294 (228)
 Went F. W. 152, 158 (60)
 Wenziger F. 276, 277, 293 (178)
 v. Werder F. 311, 312, 313, 314, 323,
 335 (321, 330), 337 (397), 381,
 392 (227, 229)
 Werkman C. H. 69, 79 (203, 204), 92,
 102, 108 (186), 177, 186 (7), 436,
 445 (5)
 West P. M. 145, 152, 157 (17), 158 (61),
 240, 251 (242)
 Westenbrink H. 67, 79 (187)
 Westerfeld W. 68, 79 (193)
 Westphal K. 52, 53, 77 (89), 311, 335
 (305)
 Weygand F. 86, 90, 97, 98, 100, 102,
 105 (75, 76), 107 (142, 151, 168),
 108 (177), 415, 416, 419, 432
 (126), 438, 439, 445 (19), 464,
 468 (177)
 Weymuller C. A. 305, 332 (186)
 Whalen F. 59, 77 (117)
 Wheeler G. A. 50, 76 (56), 83, 104 (35),
 109, 121 (1), 126, 127, 141 (6, 8,
 14, 15, 17)
 Whipple G. H. 97, 107 (140), 399, 429
 (25)
 White A. G. C. 72, 80 (226), 102, 107
 (173), 108 (176)
 White G. C. 438, 439, 440, 445 (20)
 White P. 62, 63 (141, 142, 150)
 Whittenberger J. 64, 78 (161)
 Widenbauer F. 67, 79 (190)
 Wiedling S. 436, 445 (6)
 Wieland H. 188, 191 (10)
 Wieland T. 162, 163, 167, 171, 172 (26),
 173 (43)
 Wijk A. 311, 313, 335 (314, 315, 329)
 Wilder R. M. 478, 483 (67)
 Wilder T. S. 300, 305, 327 (8), 332 (183)
 Wilder V. M. 367, 386, 390 (124)
 Wildiers E. 144, 156 (6), 159, 172 (1),
 187, 191 (3)
 Wilding S. 180, 184, 186 (20)
 Wilgus H. S. 102, 106 (129), 213, 217
 (54)
 Wilkes E. T. 310, 334 (301)
 Wilkins R. W. 453, 465 (43)

Wilkinson B. 58, 77 (114)
 Willets D. G. 126, 141 (5)
 Williams J. K. 267, 288, 290 (41)
 Williams R. D. 74, 79 (213), 80 (216),
 180, 183, 185, 186 (14), 478, 483
 (67)
 Williams R. E. 266, 267, 278, 290 (54)
 Williams R. J. 116, 123 (60, 61), 124
 (92), 152, 155, 158 (57, 72, 73,
 74), 159, 160, 161, 162, 163, 164,
 165, 166, 167, 171, 172, (9, 10,
 11, 13, 14, 15, 28, 33), 173 (42,
 46), 174 (75, 79, 96), 188, 191
 (12, 15), 205, 206, 208, 216 (22,
 37), 480, 484 (99)
 Williams R. R. 49, 50, 51, 53, 72, 75
 (13, 20), 76 (63, 64, 65, 73), 77
 (82, 83, 84, 85, 90, 96), 80 (234),
 201, 215 (1), 480, 484 (100)
 Williams W. L. 162, 163, 173 (40)
 Willimott S. G. 267, 278, 290 (57)
 Willman J. P. 444, 446 (48)
 Willstaedt K. 277, 293 (193)
 Willstätter R. 272, 292 (141)
 Wilson A. N. 120, 124 (96)
 Wilson H. E. C. 114, 123 (46)
 Wilson M. G. 303, 316, 330 (125)
 Wilson P. W. 145, 152, 157 (17)
 Wilton 478, 484 (93)
 Windaus A. 50, 51, 76 (66, 77), 309,
 310—316, 322, 333 (258), 334
 (259, 260), 335 (302—305, 313,
 316—318, 320, 321, 326, 327, 330,
 332, 334, 335), 336 (349), 337 (395)
 Windenbauer F. 236, 250 (208)
 Wing M. 425, 434 (219)
 Winnek P. S. 184, 186 (32)
 Winterstein A. 272, 292 (145, 146)
 Wintersteiner O. 50, 53, 76 (73)
 Wintrobe M. M. 117, 123 (80), 124 (86),
 165, 171, 173 (63, 64)
 Winzler R. J. 155, 158 (70)
 Wisansky W. A. 181, 186 (25, 26)
 Wischnegradski A. 129, 142 (55)
 Wise E. C. 323, 337 (400)
 Wischart R. S. 188, 191 (10)
 Wisnicky W. 277, 294 (205), 444, 446
 (50)
 Witham L. 300, 318, 328 (42)
 Wochholder K. 243, 252 (281)
 Wokes F. 267, 278, 290 (57)
 Wolbach S. B. 238, 241, 251 (250—252,
 254), 267, 283, 288, 290 (25),
 297 (331), 367, 390 (123)
 Wolf A. 367, 390 (125)
 Wolf D. E. 148, 155, 156, 157 (43),
 158 (76)
 Wolf H. J. 215, 217 (61)
 Wolff L. K. 267, 271, 291 (108), 292
 (138)

Wolfe J. M. 297 (330), 454, 457, 465 (61)

Wolley D. W. 72, 80 (226), 101, 102, 107 (172, 173), 108 (176), 116, 123 (58), 127, 130, 132, 137, 138, 141 (31), 142 (64), 155, 158 (75), 160, 161, 164, 167, 171, 172 (12, 19, 21), 174 (80—82, 102), 187, 188—191 (6, 7, 8), 192 (17, 19, 28, 33), 206, 212, 216 (44, 45), 244, 252 (289), 385, 392 (202, 293), 409, 426, 433 (166)

Wallmeger J. C. 317, 336 (363)

Woods D. D. 175, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 185, 186 (1), 436, 445 (1)

Wood H. G. 69, 79 (203, 204), 92, 102, 108 (186), 177, 186 (7), 436, 445 (5)

Wood E. L. 366, 386, 390 (19)

Woolley D. W. 438, 439, 440, 444, 445 (18, 20), 446 (44, 47), 476, 477, 484 (84)

Worden A. N. 114, 123 (50)

Work T. S. 343, 344, 388 (29)

Wright L. D. 129, 131, 132, 133, 139, 142 (59, 77), 162, 163, 166, 172 (36), 173 (38), 174 (73, 77)

Wright M. D. 380, 392 (217)

Wulgus H. S. 94, 105 (69)

Wurtz E. 102, 108 (202), 438, 439, 446 (52)

Wyman E. T. 305, 306, 331 (164), 332 (184, 185, 186), 333 (241, 242)

Y

Yap K. S. 380, 392 (225)

Yarmolinsky H. 481, 484 (101)

Yokl E. 245, 252 (293)

Yonechi Shunyichi 73, 79 (212)

Yoshida R. K. 190, 192 (24)

Yoshimaru J. 306, 333 (220)

Young J. 305, 332 (187), 386, 393 (239)

Z

Zacho C. E. 256, 260 (10)

Zagami 353, 389 (64)

Затворницкая 453, 465 (39)

Завадовский М. М. 451, 464 (17)

Zechmeister L. 272, 274, 279, 292 (144), 293 (169), 294 (239)

Zelson C. 327, 337 (418)

Zemplen G. 257, 261 (17)

Zentmire Z. 267, 283, 290 (47, 48), 295 (252)

Ziffren S. A. 400, 412, 413, 430 (59, 60, 69), 433 (179)

Zih 451, 453, 464 (12)

Zilva S. S. 149 (160), 152 (292), 220, 224, 225, 226, 227, 228, 230, 233, 245, 246 (36—39, 54), 247 (55, 57, 58, 89), 248 (104, 105, 107, 108, 113—118, 124, 126, 127, 136, 138), 255, 260 (6), 267, 291 (78, 79, 96), 300, 318, 324, 328 (32, 34), 471, 482 (17)

Zima O. 72, 80 (234, 235)

Zimmerman H. 65, 78 (164, 165), 79 (168), 284, 295 (276)

Зимницкий В. 453, 465 (39)

Zimnitky W. S. 456, 465 (66)

Zoudek B. 369, 390 (143), 455, 467 (141)

Zuckerman C. 412, 430 (70)

Zubrys A. 287, 296 (323)

Zucker T. F. 302, 329 (62—64), 330 (126)

Zusmann H. 278, 294 (208)

Абсорбция п
щечнике 2
АВ — см. ан
Авидин 155,
Авитаминоз
Авитаминоз
457
— симптомы
Авитаминоз
Авитаминоз
— номенкла
— классиче
— у разных
Авитаминоз
— симптомы
Авитаминоз
Авитаминоз
— симптомы
— у собак
— у свиней
— у челове
Авитаминоз
термина
Авитаминоз
— номенкл
Авитаминоз
— симпто
Авитаминоз
372, 373,
— дегенера
— поража
— у птиц
— у само
Авитамино
— симпто
Авитамино
— при зак
Авитамино
Авитамино
— симпто
Авитамино
137
Авитамино

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абсорбция питательных веществ в ки-
 шечнике 20, 21
 АВ — см. антибиотин 155
 Авидин 155, 156, 444, 445
 Авитаминоз 39, 444
 Авитаминоз А 45, 268, 269, 287, 288,
 457
 — симптомы 265—267; 282—284
 Авитаминоз В 454
 Авитаминоз В₁ 66, 67, 73, 439, 481
 — номенклатура 40
 — классическая форма 64
 — у разных видов животных 65
 Авитаминоз В₂ 84, 86, 92, 102
 — симптомы 93—97
 Авитаминоз В₄ 204
 Авитаминоз В₆ 111
 — симптомы 116, 117
 — у собак 116, 117
 — у свиней 116, 117
 — у человека 116, 117
 Авитаминоз вторичный, определение
 термина 39
 Авитаминоз С 220, 240, 460
 — номенклатура 40
 Авитаминоз D 46
 — симптомы 298—300
 Авитаминоз Е 46, 341, 357, 361, 370,
 372, 373, 374, 377, 378, 379, 382
 — дегенерация семенника 356—360
 — поражение мышц 366, 367
 — у птиц 364
 — у самцов 355
 Авитаминоз Н 42, 148, 448
 — симптомы 147, 153, 154, 155
 Авитаминоз К 396, 398, 399, 400, 449
 — при закупорке желчного протока 412
 Авитаминоз М 208
 Авитаминоз Р 259, 260
 — симптомы 253, 254, 256, 257
 Авитаминоз Р-Р, симптомы 125, 134,
 137
 Авитаминозы 39, 469

— номенклатура 39, 40
 — определение термина 38
 Адаптация глаза, зависимость от ви-
 тамина А 283
 Адениловая кислота 97
 Аденин 135
 Аденин-динуклеотид 98
 Адермин — см. витамин В₆ 40, 42, 111
 Адонит 191
 cis-Аконитовая кислота 69
 Акродиния 42, 109, 116, 147
 Аксерофтол — см. витамин А₁ 41, 264
 Аксерофтол, специфичность биологи-
 ческого действия 285—287
 Аксоны при авитаминозе В₁ 65
 Аланин 177
 β-Аланин 150, 159, 160, 162, 167, 171
 Алимент — питательное вещество по
 Бомонту 15, 16
 Альдегид уксусный 66, 67, 68
 Альдегидо-оксидаза 100
 Алкоголь — влияние на уровень по-
 требности организма в тиамине 73
 — хлорацетопропиловый 53, 56
 2-Аллил-1,4-нафтохинон 419
 Аллоксазины 86, 87
 Аллоксан 90
 Альдегид уксусный 67
 Амид никотиновой кислоты — см. ви-
 тамин Р-Р 42, 125, 135, 136, 137, 138,
 140, 165, 166, 214
 — точка плавления кристаллов 128
 Амилаза 243
 p-Аминобензоил-1(+) глютаминовая ки-
 слота 183
 p-Аминобензойная кислота 190, 214,
 412, 436, 448, 449, 474, 476
 — антисульфаниламидная активность
 производных и аналогов 182
 — биологическое значение 180—181
 — влияние на лактацию 178, 213
 — естественные источники 179
 — ингибиторы 183—185
 — история открытия и изучения 175—
 179

p-Аминобензойная кислота — компонент ферментов 181
 — микробиологическая активность производных аналогов 182
 — молекулярный вес 179
 — номенклатура 40
 — потребность разных видов организмов 185
 — растворимость 179
 — репигментация волос 179
 — специфичность биологического действия 181—183
 — стандарты 179
 — точка плавления 179
 — фактор роста цыплят 178
 — характеристика 42
 — химическая природа и физико-химические свойства 179
 4-Амино-2-метил-1,4-нафтол 417
 — 1-нафтол 419, 425
 1-амино-2-метил-4-оксинафталин 419
 β -Аминопиридин 138
 6-Аминопиридиновые соединения 72, 73
p-Аминофенил-сульфокислота 436
p-Аминофенил-уксусная кислота 436
 Аммонийная соль пиридин-3-карбоновой кислоты 137
 Аневрин — см. витамин B₁ 40, 41 42
 Аневриназа 56
 Анемия при авитаминозе B₆ 117
 Антагонисты 444
 Антибиотин 155
 Антигеморрагическая активность 1,4-нафтохинонов 403 — 405, 407, 415 — 424
 Антидерматитный фактор цыплят — свойства и состав 160
 β -Апо-2-каротинол 287
 β -Апо-5-каротинол 285, 286
d-Арабиноза 90
l-Арабит 191
l-Арабофлавин 100
 Аргинин 118, 204
 Арибофлавиноз 94, 95, 96, 102
 Арсенохолин 198
 Аскорбиназа — содержание в пищевых источниках 238, 239
 Аскорбиновая кислота — см. Витамин C 40, 195, 218, 231, 253, 255, 440, 461
l-Аскорбиновая кислота — см. витамин C 45
 Аскорбиновая кислота — действие металлов 233
 — методы синтеза 233
 — редуцирующая способность 233
 — связь с ферментами 242, 243
 Аскорбиноген — состав 243
 Аскорбиноксидаза 238
 Афанин — провитамин A 273, 274
 Афаницин — провитамин A 273, 274

Ахромотрихия — вследствие действия гидрохинона 181
 — действие *p*-аминобензойной кислоты 181

Ацетат α -токоферола 347

1-Ацетокси-2-метил-4-нафтол 418

Б

Базидомицеты 60

Бактерии анаэробные, спорообразующие — потребность в тиамине 91

Белки различного происхождения, их питательная полноценность 23

Белки — калорийность 17

Белковый минимум 18

Белок куриного яйца — токсическое действие 146, 147

Беременность при авитаминозе E 361

Бери-бери — см. полиневрит 25, 27, 29, 30, 31, 41, 166, 219

Бетаин 140

Бетаин-липотропное действие 197

Биос 145, 187

Биос I — см. *i*-инозит 145, 159, 187

Биос II — см. витамин H 144, 145, 159, 187

Биос II-а 145, 159

Биос II в 145, 159

Биос III 145

Биотин — см. витамин H 39, 40, 42, 61, 133, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 154, 155, 156, 166, 189, 195, 210, 213, 214, 444, 447, 480

— стимуляция роста гороха 61

Блэк-тонг у собак 84, 126, 136, 137, 138, 456

Болезни пищевой недостаточности 32, 34, 35

Бромид-гидробромид тиамина 52

В

Васкуляризация роговицы глаза 85

Витагены 194

Витамин антинеуритический — см. витамин B₁ 38, 39, 81, 82

Витамин антипеллагрический — см. витамин P-P 85, 125

Витамин антибери-бери — см. витамин B₁ 48

Витамин антирахитический — см. группу витаминов D 39, 298

Витамин антискорбутический — см. витамин C 39, 218

Витамин антицинготный — см. витамин C 218

Витамин плодовитости — см. группу витаминов E 338

Витамин против повышенной проницаемости капилляров — см. витамин P 253

Витамин размножения — см. группу витаминов Е 338

Витамин А — номенклатура 39

Витамин А 265, 302, 339, 368, 376, 394, 395, 396, 428, 453, 456, 457, 462, 463, 470, 473, 474, 476, 481

Витамин А₁ 264, 285, 286

Витамин А — биологическое значение 281—284

Витамин А и провитамины-биосинтез 275—278

Витамин А — действие избыточных доз 289

Витамин А и провитамины — естественные источники 278—281

Витамин А — интернациональная единица 278

— история открытия и изучения 264—273

— потребность разных видов организмов 287—289

— профилактика самопроизвольного аборта 471

— растворимость 275

— спектр поглощения 275

— точка плавления кристаллов 275

— устойчивость против действия высокой температуры 275

— стандарты 278

— (А₁)-химическая природа и физико-химические свойства 275

— цветная реакция с SbCl₃ 275

Витамин антиксерофтальмический см. витамин А 264

Витамин антиинфекционный — см. витамин А 264

Витамин А₁ — номенклатура 41

— характеристика 45

Витамин А₂ — номенклатура 41

— биологическая активность 285

— спектр поглощения 285

— характеристика 46

Витамин А₃ — физикохимические и биологические свойства 285, 286, 287

Витамин антигеморрагический — см. группу витаминов К

Витамин В 81, 126, 221, 302, 339, 447, 454

Витамин В₁ 40, 84, 85, 103, 109, 111, 116, 201, 203, 395, 453, 455, 463, 479

Витамин В — антиневритический 83, 84

Витамин В₁ — биологическое значение 59—65

— биосинтез 53—57

— единица Шермана и Чэс 58

— естественные источники 58—59

— ингибиторы 73

— история открытия и изучения 48—51

— интернациональная единица 58

— кристаллы гидрохлорида 53

— методы синтеза 52

— международная единица 58

— механизм биологического действия 66—69

Витамин В — номенклатура 39

Витамин В₁ и обмен пировиноградной кислоты в организме 66

— потребность разных видов организмов 73—75

— растворимость 53

— специфичность биологического действия 69—73

— спектр поглощения 53

— стандарты 58

— точка плавления 53

— устойчивость против нагревания 53

— характеристика 41

— химическая природа и физико-химические свойства 51—53

— эмпирическая формула 51

— структурная формула 52

Витамин В₂ 40, 50, 64, 85, 86, 87, 88, 90, 100, 103, 109, 111, 116, 127, 201, 203, 395, 455

— биологическое значение 92—97

— биосинтез 90

— естественные источники 91—92

— ингибиторы 101—102

— потребность человека в зависимости от пола, возраста и физиологического состояния 102

— история открытия и изучения 81

— механизм биологического действия 97—100

— потребность разных видов организмов 102—103

— синтез 86, 87, 89

— специфичность биологического действия 100—101

— стандарты 91

— фактор роста 84

— характеристика 41

— химическая природа и физико-химические свойства 87—90

Витамин В₃ 201, 203

— номенклатура 40

— распределение в естественных продуктах 202

— характеристика 43

Витамин В₄ 85, 202—204

— номенклатура 40

— характеристика 43

Витамин В₅ 204

— номенклатура 40

— характеристика 43

Витамин В₆ 40, 111, 127, 205

Витамин В₆ — биологическое значение
■ механизм биологического действия 115

Витамин В₆ — биосинтез 115
 — действие больших доз 121
 — естественные источники 114
 — ингибиторы 120
 — история открытия и изучения 109
 — крысиная единица 114
 — методы синтеза 114
 — потребности разных видов организмов 121
 — растворимость 112
 — связь с ферментами 118
 — специфичность биологического действия 118—120
 — стандарты 114
 — точка плавления кристаллов 112
 — устойчивость против действия высокой температуры 112
 — — — — — кислот 112
 — — — — — перекиси водорода 112
 — фактор роста корней 63
 — характеристика 42
 — химическая природа и физико-химические свойства 112—114
 Витамин В₇ — см. витамин I 40
 — характеристика 43, 205
 Витамин В₁₀ — номенклатура 40
 — характеристика 43
 — физико-химические свойства 208, 211, 213
 Витамин В₁₁ 208, 209, 210, 211, 213
 — номенклатура 40
 — физико-химические свойства 211
 — характеристика 43
 Витамин В_с 205, 206, 207, 208
 — номенклатура 40
 — характеристика 44
 Витамин В_p 213
 — номенклатура 40
 — характеристика 43
 Витамин В_x — см. пантотеновая кислота 159
 Витамин В_w — см. витамин H 144
 Витамин бери-бери — см. витамин В₁ 48, 81, 82
 Витамины В 394, 478
 Витамин С 40, 255, 302, 394, 395, 460, 461, 476
 — биологическое значение 239—243
 — биосинтез 234—237
 — естественные источники 238
 — ингибиторы 244
 — история открытия и изучения 218—232
 — молекулярный вес 232
 — растворимость 233
 — потребность разных видов организмов 244
 — потребность человека, ■ зависимости от возраста, пола и физиологического

ческого состояния 245 (см. приложение)
 — синтез в животном организме 452
 — спектр поглощения 233
 — точка плавления кристаллов 233
 — специфичность биологического действия 243
 — стандарты 237
 — характеристика 44
 — химическая природа и физико-химические свойства 232
 Витамин С₂ — см. витамин Y 45, 263
 Витамин D — см. группу витаминов D 266, 270, 298, 376, 394, 395, 396, 458, 459, 460, 463, 471
 Витамин D — биологическое значение 318
 — биосинтез в организме рыб 317
 — потребность человека в зависимости от возраста, пола и физиологического состояния 324
 — стандарты 318
 — токсичность избыточных доз 324, 327
 — устойчивость против действия высокой температуры 314
 Витамин D₂ — см. группу витаминов D 298, 312, 313
 — биологическая активность 314
 — номенклатура 41
 — спектр поглощения 314
 — точка плавления кристаллов 313
 — характеристика 46
 Витамин D₃ 315, 316, 317
 — биологическая активность 314
 — номенклатура 41
 — физико-химические свойства 314
 — характеристика 46
 Витамин D₄ — номенклатура 41
 — свойства 315
 — характеристика 46
 Витамин D₅ — номенклатура 41
 — характеристика 46
 — свойства 315, 316
 Витамины и провитамины D — естественные источники 315—317
 Витамины и провитамины D — химическая природа и физико-химические свойства 312—315
 Витамины D — потребность разных видов организмов 324—327
 — специфичность биологического действия 322—324
 Витамин E — см. группу витаминов E и витамины E 281, 338, 395, 396, 424, 443, 444, 461, 470, 473, 474, 479, 480.
 — естественные источники 347—349
 — методы биологического испытания 346, 347

Витамин Е — механизм биологического действия 369—380

— стандарты 346

— характеристика 46

Витамины Е — биологическая активность 346

— биологическое значение 349—369

— биосинтез 346

— влияние на процесс накопления витамина А в организме 281

— ингибиторы 381—385

— потребность разных видов организмов 366

— специфичность биологического действия 380

— химическая природа и физико-химические свойства 343—346

Витамин Н 40, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 444

— биологическое значение 151—155

— биосинтез 149—150

— единица сахаромидетная 150

— естественные источники 151

— изоэлектрическая точка 149

— история открытия и изучения 144—148

крысиная единица 150

— потребность человека 156

— специфичность биологического действия 155

— растворимость 148

— стандарты 150

— точка плавления кристаллов 148

— теплоустойчивость 149

— характеристика 42

— химическая природа и физико-химические свойства 148—149

Витамин G — см. витамин В₂ 81, 84

— номенклатура 50

Витамин J — см. витамин В₇ 43

— номенклатура 40

— Витамин J (C₂) 263

— характеристика 45

Витамин К 195, 281, 440, 441, 442, 443, 448, 472

Витамин К₁ — см. группу витаминов К 394, 401, 402, 403

Витамин К — активная доза для человека 427

Витамин К₁ — биологическое действие избыточных доз 427, 428

— методы синтеза 405, 406

— номенклатура 41

— растворимость 406

— спектр поглощения 406

— устойчивость при действии высокой температурой 406

— характеристика 46

Витамин К₂ — см. группу витаминов К 394, 401, 402, 403

— номенклатура 41

— растворимость 406

— спектр поглощения 406

— характеристика 47

Витамин К₂ — см. Фтиокол 41

Витамины К — биологическое значение и механизм биологического действия 411—415

— биосинтез 408

— естественные источники 411

— ингибиторы 425

— потребность разных видов организмов 426

— специфичность биологического действия 415—425

— стандарты 409

Витамины К₁ и К₂ — химическая природа и физико-химические свойства 405—408

Витамин коагуляции — см. группу витаминов К 394

Витамины лактации L₁ и L₂ 212—213, 474

Витамин L₁ — номенклатура 40

— характеристика 44

Витамин L₂ — номенклатура 40

— характеристика 44

Витамин М 205

— номенклатура 40

— характеристика 44

Витамин Р 40, 195

— биологическое значение 259

— биосинтез 258

— естественные источники 259

— история открытия и изучения 253—257

— потребность разных видов организмов 260

— связь с ферментами 259

— специфичность биологического действия 259

— стандарты 258

— характеристика 45

— химическая природа и физико-химические свойства 257—258

Витамин Р-Р 40, 42, 205, 462

— биологическое значение и механизм биологического действия 132—137

— биосинтез в организме крысы 129—131

— естественные источники 131

— ингибиторы 138

— история открытия и изучения 125—128

— потребность разных видов организмов 139—140

— специфичность биологического действия 137—138

— синтез в животном организме 452

— стандарты 131

Витамин Р-Р — точка плавления кристаллов 128
 — устойчивость против действия высокой температуры 129
 — характеристика 42
 — химическая природа и физико-химические свойства 128—129
 Витамин Т 41, 428
 — характеристика 47
 Витаминные факторы морских свинок — см. GPF 44, 212
 Витамины водорастворимые комплекса В 48, 109, 125, 144, 159, 175, 187, 193, 218, 253, 262
 — история открытия и изучения 81—87
 — номенклатура 40—45
 — характеристика 41
 Витамины комплекса Е 479
 — малоизученные 201
 Витамины жирорастворимые 264, 298, 338, 394
 — классификация 41
 — характеристика 40, 45—47
 Витамины — значение в процессе индивидуального развития организма 469—481
 — история возникновения термина 28, 29, 30
 Витамины — определение термина 38
 Витастерины 38
 Водорастворимый фактор В — номенклатура 81
 Волосы — выпадение 93, 477
 — поседение 476, 477
 Высшие растения — уровень потребности в тиамине 74, 75

Г

Гексуроновая кислота 229, 230, 231
 Геморрагия 395, 396, 400, 411, 472
 Геморрагия ранняя детская — как авитаминоз К 413, 414
 Гепатофлавин 86
 Геранил 421
 Героновая кислота 272
 Гетеровитамины В₁ 72
 Гесперидин — см. витамин Р 253, 258, 259, 260
 Гесперидин — точка плавления кристаллов 257
 Гидрохинон 226, 404
 Гидрохлорид витамина В₁ 50, 53, 58
 Гидрохлорид кокарбоксилазы 66
 Гиперкератоз кожи 282
 Гиповитаминоз 469, 481
 Гиповитаминоз А 283, 428, 473, 481
 Гиповитаминоз В 470, 473
 Гиповитаминоз, определение термина 39
 — форма заболевания 39
 Гиповитаминозы 39

Гипопротромбинемия 400, 412, 426, 440, 442
 Гипофиз — при авитаминозе Е 372
 Глаз — васкуляризация роговицы при недостатке рибофлавина 85
 Глицин 204
 Глюкоаскорбиновая кислота 440
 d-Глюкоза 233
 Глюкозо-оксидаза 100
 Глюкуроновая кислота 229
 Глютаминовая кислота 118, 259
 Гомопантоилтаурин — ингибитор пантотеновой кислоты 170, 438
 Гомопантотеновая кислота 167
 Гомоцистеин 140, 196, 197
 Горох, рост культуры корней и зависимости от тиамина 62
 Группа витаминов А 264
 — классификация 41
 Группа витаминов D — история открытия и изучения 298—312
 — классификация 41
 Группа витаминов Е — история открытия и изучения 338—343
 — классификация 41
 Группа витаминов К — история открытия и изучения 394—405
 — классификация 41
 Гуанидино-уксусная кислота 196

Д

Дегидраза 68, 135, 259
 7-дегидро-кампестерин 314, 322
 7-дегидро-ситостерин 46, 314, 315
 7-дегидро-стигмастерин 322
 7-дегидро-холестерин 46, 314, 316, 317
 Декарбоксилирование 67, 68, 69
 Дельстерин — см. витамин Д, 314
 Деоксипантотеновая кислота — ингибитор роста *B. coli* 170
 bis-pog-деоксипантотеновая кислота — ингибитор роста *St. haemolyticus*, *C. diphtheriae*, *B. coli*, *Pr. vulgaris*, *St. aureus* 170
 Депигментация волос — следствие недостатка пантотеновой кислоты 166
 — следствие недостатка p-аминобензойной кислоты 178
 Депрессоры 444
 Дерматит 84, 85, 94, 109, 116, 147, 153, 160, 161
 Дерматоз 147
 Дестиобиотин 155
 2,3-диалкил-1,4-нафтохинон 403
 2,4-диамино-6, 7-диметил-9-рибитил-9, 10-дигидро-феназин 101
 Диаминоксилен 86, 87
 Диаминофеназин 101, 438
 Диатез геморрагический 411

Диафораза 99
 1,4-диацетокси-2-метилнафталин-3-ацетальдегид 404
 1,4-дигидро-антрахинон 423
 Дигидро-тахистерин 323, 324
 Дигидрофитил 421
 Дигидрофитостерин 308
 Дигидро-фтиокол 416
 Дигидрохолестерин 308
 22, 23-дигидро-эргостерин 46, 314, 315, 322
 Дигитонин 309
 Дикумарин 425, 426, 442, 443
 6,7-диметил-аллоксазин, 88
 1,2-диметил-4, 5-диаминоксилеи 86
 1,2-диметил-4, 5-динитробензен, 89
 6,7-диметил-9-(1, 1 арабитил)-изоаллоксазин 100
 — (d-l-дульцитил)-изоаллоксазин — ингибитор рибофлавина 102
 — (d-l-рибитил-) изо-аллоксазин — химическая структура 87
 2,3-диметил-1, 4-нафтохинон 403, 415, 424
 1,2-диметил-4-нитро-5-амино-бензен 89, 90
 2,6-диметил-пиридин-3, 5-карбоновая кислота 138
 7-диметил-9-рибитил-9-10-дигидрофеназин 438
 6,7-диметил-9- d-рибофлавин 87, 100
 6,7-Диметил-9-рибофлавин-5-фосфорная кислота 98
 2,6 (?) -Диметил-3-фитил-1, 4-нафтохинон 403, 423
 Диникотиновая кислота 138
 2,4-динитро-6, 7-диметил-9-рибитил-9, 10-дигидро-феназин 438
 Динитрофеназин 102, 438
 Динуклеотид 135
 α-γ-диокси-β-3-диметил-β-1-аланид-масляной кислоты 160, 161
 1,4-диокси-2-метил-3-нафто-альдегид 417
 Диоксипантотеновая кислота 167
 Дисмутаза 68
 Дисмутация 68
 Дифарнезил 407
 2,3-дифарнезил-1, 4-нафтохинон 403
 Дифосфотиамин 66, 67
 Дифосфотиамин, концентрация в ткани мозга в зависимости от витамина B₁ 67
 Дифосфопиридин нуклеотида 135
 Дифосфотиамин 67, 68, 69, 73
 Дифосфотиамин-магний-протеин 66
 — формула 66
 6-7-дихлор-9-рибитил-изоаллоксазина 102, 438
 Диета по Альмквисту 401
 Диета по Даму 404

Диэтил-амид-пиридин-β-карбоновая кислота 137, 138
 Диэтиламин 86
 Диэтил-аминоэтиловый эфир p-аминобензойной кислоты 181
 Добавочные вещества 24
 Доместикация 34
 Дрожжевой экстракт — влияние на рост культуры корней растений 63
 Дульцит 191
 Дурогидрохинон 381
 Дыхательные питательные вещества (по Либиху) 15
 Дыхательный коэффициент (RQ) 16

Е

Единица интернациональная — витамина B₁ 58
 — витамина A 278
 — витамина D 318
 Единица сахаромическая 150, 188

Ж

Железосодержание в крови при авитаминозе B₆ 117
 Желтый дыхательный фермент Варбурга 86
 Жиры — влияние на уровень потребности организма в тиамине 73
 Жиры — калорийность 15
 — составная часть диеты 15

З

Закон изодинамии 17
 Закон сохранения энергии ■ приложении к животному организму 17
 Зигомитеты-потребность ■ тиамине 60
 Зрительный пурпур — биосинтез ■ зависимости от витамина A 283, 284

И

Изоаллоксазин 87
 Ингибиторы витаминов и вещества с антивитаминным действием 436—445
 Ингибиторы Витамин B₁ 72
 Индандион-геморрагическая активность 425
 i-Инозит 159, 178, 195, 210, 213, 214, 449
 I-Инозит 191
 Инозит — биологическое значение 189—190
 — биосинтез эмбрионом курицы 190
 — естественные источники 189
 i-Инозит — история открытия и изучения 187—188

i-Инозит — метод синтеза 188
 Инозит — номенклатура 40
 Инозит — потребности разных видов организмов 191
 i-Инозит — растворимость 188
 — симптомы недостатка ■ организме животных 190
 — специфичность биологического действия 190—191
 Инозит — стандарты 188
 — точка плавления кристаллов 188
 — характеристика 42
 — химическая природа и физико-химические свойства 188
 Инозитол — см. i-Инозит 187
 β-Ионон 272, 287

К

Казеин 339
 Как-кэ 25
 Калорийность рациона 18
 Кальциевая соль d-глюконовой кислоты 90
 — пантотеновой кислоты — эмпирическая формула 159
 Кальциферол — см. Витамин D₃ 41, 312, 327
 Кальциферол — химическая структура 312, 313
 Карбоксилаза 68
 Карбоксилирование 67, 79
 Каротин 266, 269, 270, 271, 272, 287, 396, 453
 α-Каротин — провитамин А 273
 — физико-химические свойства 273
 β-Каротин — см. витамин А₁ 45
 — провитамин А 273, 274
 — физико-химические свойства 273
 γ-Каротин — провитамин А 274
 — физико-химические свойства 274
 Каротиноиды 271
 Каротиноиды 266
 Каротины — биологическая активность 287
 Катаракта — при недостатке витамина В₂ 93
 Катехин — биологическая активность 259
 — физико-химические свойства 273
 Кератит розовидный 93
 α-кетоглутаровая кислота 69
 2-кето-3, 4-имидазолидо-2-тетрагидро-тиофен-п-валерьяновая кислота 148
 Кетоимид пировиноградной кислоты 67
 Китол — физико-химические и биологические свойства 287
 Классификация питательных веществ 11
 Клетки Сертоли 373, 378
 Клеточное деление — при авитаминозе Е 375
 Кодегидаза 99

Кодегидаза I 135, 136, 456, 464
 Кодегидаза II 135, 136, 456, 464
 Кодекарбоксилаза 118
 Кожные болезни — лечение биотином 153
 Козимаза 135, 136, 456
 Кокарбоксилаза 59, 69, 464
 — действие на обмен пировиноградной кислоты 67—69
 — концентрация в организме в зависимости от поступления витамина В₂ 66
 Коллаген — образование ■ зависимости от витамина С 241
 Коллапс 94
 — при авитаминозе В₂ 85
 Комплекс витаминов В 165
 Комплекс В — водорастворимые витамины, классификация 40
 Конъюктивит — при недостатке витамина В₂ 93
 Корамина 137
 — биологическая активность 138
 Корни гороха — синтез тиамин 56
 Корни растений — синтез тиамин 56
 Корни томата — синтез пиримидина 56
 Кость — патология при авитаминозе D 318, 319
 Кофеин 425
 Кознзим R 148
 — фактор роста Rhizobium 145
 Креатин 196
 Криптоксантин — провитамин А 273
 — физико-химические свойства 274
 Критическое петехиальное давление при авитаминозе Р 257
 Критические периоды ■ индивидуальном развитии организма 469, 471, 472, 473, 477
 Кровь — свертывание 412
 Ксантино-оксидаза 100
 Ксантоптерин 44, 214, 215
 — номенклатура 40
 Ксантофилл 266
 Ксантуриновая кислота 117
 Ксерофтальмия 45, 265, 266, 283
 Ксилен 87
 d-Ксилоза 232, 234
 l-Ксилоза 232, 233
 l-Ксилон 233
 Культуры тканей — стимулирующее действие витамина С 242

Л

Лактация — значение p-аминобензойной кислоты 178
 Лактон 167

Лактон-2, 3-диэнол-1-гулоновой кислоты 232

— 2-метил-3-окси-4-карбокси-5-оксиметил-пиридина 121

— карбоксипиридина 208

— α - γ -диокси- β , β -диметил-масляной кислоты 160, 162

Лактофлавин — см. витамин B₂ 81

— химическая структура 86

Лактохром 85

Лецитин 194

Лизин 118

Ликопин 276, 277

Лимонная кислота 69

Липоидный обмен — при авитаминозе E 376—378

Люмистерин 46

Люмистерин — свойства 311

Люмифлавин 88, 90

— синтез 89

— эмпирическая формула 86

Люмихром 88, 89

М

d-Маннит 191

Марганец — влияние на биосинтез рибофлавина 90

Мезоинозит — см. i-Инозит 187, 188

Меланин 181

Менформон 370

2-Метил-3-амино-1, 4-нафтохинон 419

2-Метил-4-амино-5-бromo-метил-пиридин-дигидробромид 52

2-Метил-3-амино-4-оксиметил-5-аминометил-пиридин 113

2-Метил-4-амино-5-пиридин-метил (2-метил-3-окси-этил) бромид пиридин 73, 438

2-Метил-3-амино-4-этоксиметил-5-амино-метил-пиридин 113

2-Метил-1, 4-ацетоксинафталин 402

2-Метил-3-геранил-1, 4-нафтохинон 423

2-Метил-3-окси-1, 4-нафтохинон 415

2-Метил-3-дигидро-фитил-1, 4-нафтохинон 416

2-Метил-3-диметиламино-этиламино-1, 4-нафтохинон-гидрохлорид 420

2-Метил-3-дифарнезил-1, 4-нафтохинон-см. группа витаминов K 394, 404, 406

Метиленбис (3-окси-1, 4-нафтохинон) — антагонист витамина K 426, 442

3, 3¹-Метиленбис- (4-оксикумарин) 441

3, 3¹-Метиленбис (4-оксикумарин)-антагонист витамина K 425

3, 3¹ Метиленбис-(4-оксикумарин) — ингибитор витамина K — гипотеза о механизме действия 440, 441

2-Метил-1, 4-нафтогидрохинон 405, 416

2-Метил-1, 4-нафто-гидрохинон-3-сульфо-кислота 418

2-Метил-1, 4-нафтогидрохинон-3-сульфонат натрия 417

2-Метил-1, 4-нафтохинона 402, 405, 407, 409, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422

2-Метил-1, 4-нафтохинон — биологическое действие избыточных доз 426, 427, 428

2-Метил-1, 4-нафтохинон — методы синтеза 408

2-Метил-1, 4-нафтохинон-8-сернистая кислота 419

2-Метил-3-нитро-4-этокси-метил-5-циано-6-хлоро-пиридин 113

2-Метил-3-окси-4-аминометил-5-оксиметил-пиридин 119

2-Метил-3-окси-4, 5-ди (оксиметил)-пиридин — формула 112

2-Метил-3-окси-1, 4-нафтохинон, антигеморрагическая активность (см. фтиокол) 402, 407

2-Метил-3-окси-4-формил-5-окси-метил-пиридин 119

4-Метил-5, β -окси-этил-тиазол 51, 52

4-метил-5- β -окси-этил-N- {[2-метил-4-амино-пиримидин-(5)]-метил}-тиазол-хлорид-гидрохлорид 51, 72

6-Метил-никотиновая кислота 138

4-Метил-пиридин 137

2-Метил-1-тетралин 425

4-Метил-тиазол-5-карбоновая кислота 51

2-Метил-3-фитил-1, 4-нафтохинон — см. группу витаминов K 394, 404, 405, 406, 416, 420, 422

2-Метил-5-циано-6-хлоропиридин 113

2-Метил-3-циннамил-1, 4-нафтохинон 416, 420

Метионин 140, 196, 198, 199

— липотропное действие 197

Метод биологической оценки активности препаратов витамина P 256, 257

Механизм действия ингибиторов водорастворимых витаминов 440

Микроорганизмы, уровень потребности в тиамине 75

Миксоксантин — провитамин A 273, 274

Минеральные соли — составная часть диеты 15

Миэлин — при авитаминозе B₁ 65

Молоко — источник питательных веществ 18, 19, 20, 21, 22

— свободное от белков — по Осборну и Менделю 22, 23, 24

Моноавитаминоз C 254

6-Монометил-9 (d, l-рибитил)-изоаллоксазин 100

Мононуклеотид — см. цитофлав 97, 98
 Моноэтилхолин 198
 Москиты (личинки) — потребность в рибофлавин-динуклеотиде 103
 Муха мясная — потребность в тиамине 64
 Муха синяя — потребность в тиамине 64
 Мышцы — функция при недостатке витаминов 478, 479

Н

Надпочечник — патологические изменения при недостатке пантотеновой кислоты 164
 Натриевая соль пиридин-3-карбоновой кислоты 137, 138
 Насекомые — потребность в тиамине 63
 Нафтогидрохинон 424
 Нафтохинон — см. витамин K₁ 47, 415, 416, 424
 Нафтохинон — Сравнит. активность производных 418
 1,4-Нафтохинон 403
 Нервная система — функция при недостатке витаминов 480
 Ниацин-см. витамин Р-Р 40, 42, 115, 125, 131, 132, 133, 134, 135, 151, 177, 178, 213, 437, 462, 472, 480
 Никотиновая кислота — см. витамин Р-Р 42, 125, 127, 128, 132, 135, 136, 137, 138, 150, 166, 205, 210, 437, 448, 456, 464.
 — биологическое действие избыточных доз 140
 — биосинтез в организме крысы 130, 131, 132
 — биосинтез в организме эмбриона курицы 462
 — методы синтеза 129
 — потребность человека в зависимости от возраста, пола и физиологического состояния 139, 140
 — растворимость 128
 — спектр поглощения 129
 — точка плавления кристаллов 128
 — фактор роста корней растений 63
 p-нитробензойная кислота 176
 Новокаин 179, 181
 Нормы составления рациона 17
 Нуклеаза 243
 Нутрамины 38

О

Овес — биосинтез никотиновой кислоты 129
 Овофлавин 86
 Огневка амбарная 64

2-с-Оксазол 184
 Оксалоуксусная кислота 69
 α-Окси-β, β-диметил-γ-лактон масляной кислоты 167
 α-Окси-γ-п-лактон-валерьяновой кислоты 167
 α-Окси-α-метил-γ-лактон-масляной кислоты 167
 1-Окси-2-метил-4-нафтил-β-глюкозид 418
 2-Окси-1/4-нафтохинон 402, 416
 2-оксиметил-1,4-нафтохинон ацетат 419
 Оксипантотеновая кислота 167
 Оксихлортиамин 70
 3-Оксиэтил-N[2-метил-4-амино-пиримидил-(5)]-метил-пиридин-бромид гидробромид 72
 Олеиновая кислота 381, 382
 Оомидеты — потребность в тиамине 60
 Оперение птиц — роль витамина В₁₀ в развитии 209
 Органические комплексы Гопкинса 18, 21
 Орто-ксилен 89

П

Пантоилтаурамид — ингибитор пантотеновой кислоты 170, 437
 Пантоилтаурин 437
 — ингибитор роста культур *Streptococcus haemoliticus* и *Corynebacterium diphtheriae* 170
 Пантотен — см. пантотеновая кислота 159
 Пантотенат 178
 Пантотенат кальция 214, 448, 472, 479
 — биологическая активность 160, 161
 Пантотеновая кислота 155, 177, 195, 201, 205, 210, 437, 479, 480
 — биологическое значение 113—167
 — естественные источники 163
 — ингибиторы 170
 — история открытия и изучения 159—161
 — методы синтеза 162
 — микробиологическая единица 163
 — номенклатура 40
 — оптическая активность 162
 — потребность разных видов организмов 171
 — растворимость 161
 — симптомы недостаточности 164, 165, 166, 167
 — специфичность биологического действия 167
 — и ее аналоги — Сравнит. данные по биологической активности 168—169
 — стандарты 163
 — характеристика 42

Пантотеновая кислота — химическая природа и физико-химические свойства 161—162

— цыплячья единица 163

Папаин 243

Паратиреоидная железа — функция при авитаминозе D 320

Паращитовидные железы 459

Педикулез 93

Пеллагра 39, 42, 83, 84, 85, 109, 110, 125, 127, 128, 134, 136, 138, 147, 166, 395, 462

Пеллагра — дисфункция коркового слоя надпочечника 137

Пентаметил-оксихромон 343, 380

Печень — депо витамина A 279, 280, 281

Печень — жировое перерождение 85, 86

Печень — инактивация эстрадиола 455

Печень — ожирение вследствие недостатка холина 193

Печень — продукция протромбина 412, 414

α -Пиколин 138

β -Пиколин 138

Пиколиновая кислота 138

Пимелиновая кислота 150, 177

Пиперидин 112

3, S-пиридазин 184

Пиридин 86

— 2,3-Дикарбоновая кислота 137

— 2-карбоновая кислота 137, 138

— β -сульфо-кислота 138

Пиридоксал 117, 120

Пиридоксамин 117, 119, 120

Пиридоксин — см. Витамин B₆ 40, 42, 109, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 165, 166, 178, 195, 205, 208, 210, 213, 214, 448, 472

— устойчивость против нагревания 112

Пиридоксин — фактор роста корней растений 63

Пиримидин 55, 56, 62, 70, 71, 447, 463

— методы синтеза 52

— специфичность биологического действия 69

Пиритиамин 73, 102, 438

— аналог тиамин 72

Пировиноградная кислота 66, 67, 68, 69, 155, 166

Пирокатехин 226

Пирофосфат тиамин 66

Пирофосфорный эфир тиамин 66

Питательная среда для воспитания зародышей растений 61

Пластические питательные вещества (по Либиху) 13

Плацентация 350

Плумбагин 424

Полиавитаминоз — определение термина 39

Полиневрит 26, 28, 29, 39, 41, 48, 50, 64, 67, 73, 74, 75, 81, 82, 83, 395

Половой гормон самца — при авитаминозе E 373

Половой инстинкт — при авитаминозе E 355, 372

Порфиросин 286

Поседение волос — применение *p*-аминобензойной кислоты с целью репигментации 179

Потребность человека в тиамине в зависимости от возраста и пола 74

Проблема взаимоотношения витаминов и гормонов 451—464

Провитамины A — химическая структура и физико-химические свойства 273—275

Продукты распада жиров — биологическое действие 381—384

Продукты распада жиров и авитаминоз E 376—379, 381—385

Прокаин 183

Протофитол 277

Протеины бобовых 23

Простата — при авитаминозе A 457

Протромбин 399, 400, 410, 412, 413, 414, 415, 425, 442

Псевдоингибиторы 444

Псевдопиридоксиновая активность аналогов пиридоксина 119

Птицы, способность к синтезу тиамин из тиазола и пиримидина 56, 57

Пурин 205

Р

Рахит 39, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 321, 327, 473

— симптомы 298, 299, 300, 318, 319, 320

Реакция Тилльманса — на витамин C 224

Ретинен 284, 286

d-Рибоза 87, 90

d-Рибоза фосфорная кислота 135

Рибофлавин — см. Витамин B₂ 40, 41, 81, 85, 87, 93, 94, 100, 101, 103, 109, 110, 165, 166, 177, 178, 195, 205, 210, 213, 214, 438, 448, 455, 464, 471, 472, 479

Рибофлавин — единицы биологической активности 91

— инактивация светом 88

— роль в метаболизме 92

— содержание в траве 30

— составная часть коферментов 97

— составная часть ферментов 98—100

— и его аналоги — сравнительная активность 100

— флюоресценция 88

Рибофлавин — аденин-динуклеотид — кофермент рибофлавина 97
 — аденин-динуклеотид 98, 99, 100
 — динуклеотид 103
 — моноклеотид—кофермент рибофлавина 97, 99
 — 5-фосфорная кислота 97
 — 5-фосфорнокислый эфир 98
 Ризопода 63
 Родопсин 284, 286
 Рост животных 19, 20, 21, 22, 23, 24
 Рост — нарушение при недостатке витаминов 35, 481

С

Салициловая кислота 440, 441, 442
 Сахаромицетная единица — оценка активности инозита 188
 Себоррея 147
 Семенные пузырьки — при А-авитаминозе 457
 Серебристая оболочка риса 27
 Симбиоз и витамины 447
 Синцитий Сертоли 354, 355, 358, 359, 360
 Система культуры Ван-ден-Боша 32
 Скорбут 39
 Смородина черная — источник витамина Р 259
 Солевая смесь Макколлеме 338
 d-Сорбит 191
 l-Сорбоза 233
 Спинной мозг при авитаминозе В₁ 65
 Спинной мозг — при авитаминозе Е 341
 Стадии полового цикла у самок крыс 350
 Стадии дегенерации семенника при авитаминозе Е 355—359
 Стеариновая кислота 381
 Стерины 46, 395
 Стоматит 95
 Субгиповитаминоз — влияние на долговечность 469
 Суллит 191
 Сульфаниламид 175, 177, 178, 183, 184, 436
 5-Сульфаниламидоиндазол 184
 Сульфопиридин 138, 437
 Схема процесса свертывания крови 412

Т

Тахистерин 46
 — свойства 311
 Теобромин 425
 Теория старения Мечникова 449
 Теофилин 425
 Тиазол 56, 57, 62, 63, 70, 71, 447, 463
 — специфичность биологического действия 69

Тиамин — см. Витамин В₁ 40, 41, 48, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 70, 73, 74, 103, 115, 116, 129, 133, 134, 151, 152, 165, 166, 177, 178, 189, 195, 210, 213, 214, 439, 440, 444, 447, 448, 455, 463, 471, 479, 480

— биологическая активность 69
 — методы синтеза 52
 — стимуляция роста гороха 61
 — структурные особенности молекулы 69

Тиамин-дисульфид — химическая структура 72, 73

Тиаминаза 56

Тимус 459

Тиоформамид 56

Тиохром 70

Тирозин 118, 181

Тирозиназа 243

Токоферол — см. группа витаминов Е 338, 344, 366, 368, 379, 474

α -Токоферол 46, 342, 343, 344, 345, 346, 385, 474, 479

— номенклатура 41

β -Токоферол 46, 342, 343, 344, 345, 346

— номенклатура 41

γ -Токоферол 46, 342, 343, 344, 345, 346

— номенклатура 41

Токоферол-хинон — биологическая активность 380

Токоферолы синтетические — биологическая активность 380

α -Токохинон 385

Томат — рост культуры корней в зависимости от тиамина 62

Точильщик — потребность в тиамене 64

Трансаминаза 118

2, 4, 5-Триамино-оксипиримидин 215

Тригонеллин 138, 140

— биосинтез растениями 129

— биологическая активность 129, 130

Триметилгидрохинон — синтез α -токоферола 342

6, 7, 9-Триметил-изоаллоксазин 88

2, 6, 10-Триметил-пентадеканон 403

Триптофан 117, 121, 166, 167, 177

Трифосфопиридин нуклеотид 135

Триэтилхолин 197

Тромбин 412

Тромбокиназа 399, 412

Тромбопластин 399

Тромбоциты 428

У

Углеводы — влияние на уровень потребности организма в тиамене 73

Углеводы — калорийность 17
— составная часть диеты 15
Углекислота 66
Ультрафиолетовые лучи — антирахитическое действие 303—310
Урацил 177

Ф

Фактор антипеллагрический — см. витамин Р-Р 125
Фактор В 81
Фактор В_х — см. *p*-Аминобензойная кислота 175
Фактор Y — см. витамин В₆ 109, 110
— GPF — номенклатура 40
— GPF — характеристика 44
— GPF₁ — характеристика 44
— GPF-1 212
— GPF₂ — характеристика 44
— GPF-2 212
— GPF₃ — характеристика 44
— GPF-3 212
— Y 110
— *Lactobacillus casei* — химическое строение и метод синтеза (см. приложения)
— Р-Р — см. витамин G или Р-Р 50, 84, 109
— против алопеции — см. *i*-инозит 187
Фактор против анемии рыб — см. ксантоптерин 40, 214
— характеристика 44
Фактор против дерматита цыплят — см. Пантотеновая кислота 159
Фактор против поседения волос 40, 44, 175, 213
— против пневмонии — см. витамин J (C₂) 263
— против токсичности белка яйца — см. витамин Н 144
Фактор Т 394, 428
— травяного сока 262
— — — номенклатура 40
— — — характеристика 45
Фактор хромотрихии — см. *p*-Аминобензойная кислота 175
Фактор W — см. витамин Н 144, 178, 213
Фарнезил 421
Фибрин 412, 415
Фибриноген 412
Фикомицеты — потребность в тиамине 60
Филлохинон — см. витамин К₁ 41, 394, 401
Фильтратный фактор — действие против дерматита цыплят 160
— см. пантотеновая кислота 159, 165
Фитилбромид 346
Фитил 421

Фитил-бромид — синтез α -токоферола 342

2-фитил-1, 4-нафтохинона 420, 421

Фитин 188

Фитол 277, 405

— биосинтез витамина Е 346

Фитостерин 307, 310

Флавин (витамин В₂) 41, 85, 86, 87, 92, 94, 95

Флавины 100

Флафон — см. витамины Р 45

Флавоны — действие на стенки кровеносных сосудов 253

— химическая природа 257, 258

Флагеллаты 55

Фолиевая кислота, 40, 44, 205, 206, 209, 210, 211, 448 (см. Приложения)

Фолликулин 370, 371, 372

Фосфорилирование тиамина тканью печени 67

Фосфорновольфрамовая кислота 48

Фосфатоза 243

Фосфотиамин 73

Фталевая кислота 403, 424, 425

— номенклатура 41

— биологическое действие избыточных доз 427, 428

Фтиокол 402, 405, 408, 415, 419, 423, 426, 428, 442

— структура и свойства 407

Фумаровая кислота 69 —

Х

Хинолиновая кислота 138

Хинон 404, 425

Хиноновая кислота 403, 404

Хлорацетопропиловый алкоголь 56

Хлорид амида 1-метилникотиновой кислоты 138

Хлорофилл 56, 277, 408

Холестерин 190, 307, 308, 309, 310

— биологическое значение 195—197

Холин 140, 178, 190, 210, 213, 214, 447

— донор метильной группы 196

— естественные источники 194

— ингибиторы 198

— история открытия и изучения 193—194

— липотропное действие 196

— номенклатура 40

— потребность разных видов организмов 199

— растворимость 194

— симптомы недостатка в организме животных 193, 194, 195

— специфичность биологического действия 197

— стандарты 194

— характеристика 43

— химическая природа ■ физико-химические свойства 194
Хроматин — биосинтез при авитаминозе Е 360, 374, 375

Ц

Цианоацетамин 112
3-циано-4-этокси-метил-5-нитро-6-метил-2-пиридон 113
Цилиата — потребность ■ тиамине 63
Цистеин 204
Цистин 198, 339
Цитоплазма Сертоли 360
Цитофлав — химическая структура 97, 98
Цитохром 100
Цитохромредуктаза 99
Цитрин — см. витамин Р 40, 253, 259

Ш

Шейлозис 94

Щ

Щавелевоуксусная кислота 69
Щитовидная железа — при авитаминозе В 453

Э

Экзогормоны 38, 451
Эктоплацентарный конус 350

Эндогормоны 451
Энергетические процессы 15
Энергетический баланс организма 17
Эргостерин — провитамин D₂ 46, 310, 311, 312, 313, 314, 322, 323
Эриодиктиол 258
Эстераза 243
Эстрогены 455
Этил-амид-пиридин-3-карбоновая кислота 137
Этиламин 196
2-Этил-1, 4-нафтохинон 416
2-Этил-1, 4-нафтохинон-3-уксусная кислота 404
2-этил-3-окси-4, 5-бис-(оксиметил) — пиридин 120
6-Этил-7-метил-9- (d, l, рибитил), изоаллоксазин 100
Этил-пиридин-3-карбоновая кислота 137
2-Этил-3 фитил-1, 4-нафтохинон 404, 422
Этокси-ацетил-ацетон 112
Эфир пирофосфорный 68
Эфир этиловый — муравьиной кислоты 52
Эфир β-этокси-пропионовой кислоты 52
Эхиненон — провитамин А 273, 274

Я

Яблочная кислота 69
Янтарная кислота 69

Absidia orchidi
— *ramosa*,
зависимости
— *repens*, ро
60
— — синтез
Acanthamoeba
в тиамине
Acne vulgaris
Anabium —
64
Acetobacter
логов р-а
— — потре
кислоте
Aspergillus
мина Н 1
— — потре
лоте 150
— — рост
— — синте
— — синте
Azotobacter
— *chromococcus*
D 315
— — синте
Avena — с

Bacterium
в пирид
— — потре
— *adgeri*
— *brucei*
— *Coli* —
ингибит
— — син
— — син
— *Delbrück*
вина из
— *Delbrück*
флавин

INDEX

А

- Absidia orchidis* — синтез тиаминa 55
 — *gamosa*, прорастание спор в зависимости от тиаминa 60
 — *repens*, рост на синтетической среде 60
 — — синтез витамина B₁ 55, 60
Acanthamoeba castellani — потребность в тиамине 63
Acne vulgaris — лечение биотином 153
Anabium — потребность в вит. B₁ и B₂ 64
Acetobacter suboxydans — действие аналогов *p*-аминобензойной кислоты 182
 — — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180, 185
Aspergillus niger — биосинтез витамина H 150
 — — потребность в пимелиновой кислоте 150
 — — рост культуры 60
 — — синтез провитаминов D 315
 — — синтез рибофлавина 90
Azotobacter — синтез биотина 151
 — *chroococcum* — синтез провитаминов D 315
 — — синтез стимуляторов роста 145
Avena — синтез витамина C 234

В

- Bacterium acetylcholini* — потребность в пиридоксине 116
 — — потребность в тиамине 55
 — *adgerens* — синтез тиаминa 55
 — *braceicae* — синтез рибофлавина 91
 — *Coli* — деоксипантотеновая кислота ингибитор роста 170
 — — синтез витамина K 400, 411, 448
 — — синтез тиаминa 55
 — *Delbrückii* — аккумуляция рибофлавина из питательной среды 91
 — *Delbrückii* — потребность в рибофлавине 103

- *moelleri* — синтез тиаминa 55
 — *mycoides* — синтез тиаминa 55
 — *pneumococcus* — потребность в ниацине 139
 — *proteus* — как тестобъект при испытании никотиновой кислоты 133
 — — потребность в ниацине 129, 139
 — *smegmatis* — синтез тиаминa 55
 — *Timoti* — синтез тиаминa 55
 — *utile* — потребность в пиридоксине 116
 — *vulgatus* — синтез тиаминa 55
 — *xylinum* — превращение *d*-глюкозы в сорбит 233
Bacillus bifidus — потребность в *d*-ксилозе 234
 — *lactis* — действие флавинов 100
 — — *acidi* — потребность в рибофлавине 91, 103
Bacillus lactis aerogenes — синтез тиаминa 55
 — *mesentericus* — синтез тиаминa 55
 — *prodigiosus* — потребность в *d*-ксилозе 234
 — *subtilis* — синтез тиаминa 55
Brasica alba, накопление сухого веса в зависимости от тиаминa 62
Brucella abortus — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180, 185
 — — потребность в пантотеновой кислоте 171
Bryophyllum calycinum — синтез витамина C 235
Buccinium undatum — содержание провитаминов D 316

С

- Carica quercifolia*, прорастание пыльцы в зависимости от тиаминa 63
 — — потребность в тиамине 63
Ceratonia siliqua — потребность в тиамине 62
Chlamydomonas dorsiventralis — потребность в аскорбиновой кислоте 239

Chlamidomonas orbicularis — потребность в тиамине 61

— — потребность в аскорбиновой кислоте 239

Chlorogonium tataricum — потребность в тиамине 61

— *euchlorum* — потребность в аскорбиновой кислоте 239

Clostridium butyricum — потребность в рибофлавине 91

— — потребность в биотине 152

— *tetani* — потребность в пантотеновой кислоте 171

— *welchii* — потребность в пантотеновой кислоте 171

— *acetobutylicum* — потребность в тиамине, рибофлавине, триптофане, ниацине, пантотеновой кислоте, пимелиновой к-те, аланине и урациле 177

— — ростовые факторы 177

— *acetobutylcum* — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 178

Clostridium acetobutylcum — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180, 185

— *acetobutylicum* — действие *p*-аминобензоил-*l*(+)-глутаминовой кислоты 183

Corcyra cephalonica St. — потребность в пиридоксине 121

Corynebacterium diphtheriae — потребность в никотиновой кислоте 129, 133, 139

— — потребность в пимелиновой кислоте 150

— — потребность в β -аланине 162

— — действие пантоилтаурина на рост 170

— — потребность в пантотеновой кислоте 171

— — не синтезирует провитаминов D 315

Cuscuta — синтез витамина C 234

D

Dictyococcus cinnabarinus — биосинтез каротиноидов 276, 277

Diplococcus pneumoniae — действие *p*-аминобензоил-*l*(+)-глутаминовой кислоты 183

— — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180, 185

— — потребность в пантотеновой кислоте 171

Drosophila melanogaster — потребность в тиамине 63, 64

E

Eperthia Kuehniella — потребность в тиамине 64

Eremothecium Ashbyii — накопление рибофлавина 90

Escherichia coli — действие *p*-аминобензоил-*l*(+)-глутаминовой кислоты 183

— — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180, 185

— — не синтезирует провитаминов D 315

Euglena gracilis — потребность в тиамине 61

Euglena gracilis — потребность в аскорбиновой кислоте 239

Eutrichomastix colubrorum — потребность в аскорбиновой кислоте 240

Euglena viridis — потребность в аскорбиновой кислоте 239

— — потребность в тиамине 61

F

Flavobacterium vitarumen — продукция витаминов B 448

— — синтез тиамина 59

G

Gadus morrhua — содержание витамина A в печеночном жире 277

Galleria melonella — потребность в никотиновой кислоте 139

Glaucosoma piriformis — потребность в тиамине 63

H

Helix pomatia — потребность в витамине C 240

Helvella infula — потребность в тиамине 61

Hematococcus pluvialis — синтез каротиноидов 276

— — потребность в аскорбиновой кислоте 239

— — синтез тиамина 55

Haemophylia congenitalis — плохая свертываемость крови 398

Haemophilus parainfluenzae — потребность в кодегидразах 137

Hippoglossus — содержание витамина A в печени 272

K

Koagulationsvitamin 396

L

Lactobacillus arabinosus — как тест-объект при испытании никотиновой кислоты 131, 133.

— — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180, 183, 185

Lactobacillus arabinosus — потребность в ниацине 129, 138

Lactobacillus arabinosus — потребность в пантотеновой кислоте 162

— *casei* — действие ингибиторов рибофлавина 101

— — действие пиридоксала 118

— — задержка роста дестобиотином 155, 156

— — как тестобъект при испытании пиридоксина 118, 120

— — потребность в витамине B₁₀ 209

— — потребность в витамине B_c 44

— — потребность в витамине B_c, фолиевой кислоте и витамине M 208

— — потребность в пиридоксине 116

— — потребность в рибофлавине, амиде никотиновой кислоты и тиамине 166

— — потребность в пантотеновой кислоте 162

— — потребность в фолиевой кислоте 206

— факторы роста 207, 208

— *Delbrückii* — потребность в фолиевой кислоте 206

— *mannitorocus* — синтез рибофлавина 91

— *mesenteroides* — синтез рибофлавина 91

— *pentoaceticus* — синтез рибофлавина 91

— *pentosus* — синтез рибофлавина 91

— *fermentum* — действие ингибиторов тиамина 73

Leuconostoc arabinosis — синтез рибофлавина 91

— *gayoni* — потребность в рибофлавине 91—103

Lymphogranuloma venereum — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180

Lucilia sericata — потребность в витамине B₁ и B₂ 64

M

Melanconium betulinum — потребность в биотине и тиамине 55, 189

Meningococcus — продукция тиамина 447

Mycobacterium phlei — синтез каротина 275

— *tuberculosis* — не синтезирует провитаминов D 315

— — синтез витаминов B₁₀ и B₁₁ 180

— — синтез фтиокола 402, 407, 408

Mucor hiemalis — рост на синтетической среде 60

— — синтез витамина B₁ 55, 60

— *Ramannianus* — потребность в притоке тиазоля 54

— — потребность в тиамине 60, 61

— — прорастание спор в зависимости от тиамина 60

— — синтез пиримидина 55, 447

N

Nematospora gossypii — потребность в биотине 189, 447

Neurospora sitophila — действие пиридоксина и его аналогов 118

— *crassa* — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180, 185

— — как тестобъект на *p*-аминобензойную кислоту 179

Nitzschia palea var. *debilis* — действие сульфаниламидных препаратов 184

— *closterium* — отсутствие витамина D 317

— *palea* var. *debilis* — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180

— *closterium* — синтез каротина 276

P

Paramecium aurelia — отсутствие витамина C в плазме 240

— *caudatus* — отсутствие витамина C в плазме 240

Parasitella simplex — прорастание спор в зависимости от тиамина 60

— — синтез тиазола 55

Pasteurella — потребность в пантотеновой кислоте 171

Penicillium digitatum — действие ингибиторов тиамина 73

Picea Canadensis — синтез витамина K 408

Phaseolus mungo — источник фермента, превращающего маннозу в аскорбиновую кислоту 236

Phycomyces — действие аналогов тиамина 70, 72

Phycomyces — потребность в тиазоле и пиримидине для синтеза тиамина 55

— *Blakesleeanus* — потребность в тиамине 60, 61, 72, 75

— — потребность в притоке пиримидина и тиазола 54

— — синтез β-каротина 276

— — прорастание спор в зависимости от тиамина 60

— *Blakesleeanus* — рост культуры в зависимости от тиамина 60

Phythium Butleri — потребность в тиамине 61

— — синтез пиримидина 56

Phytophthora cinnamoni — потребность в тиамине 55, 61

- Pneumococcus bacillus* — потребность в холине 195
Polyporus adustus — синтез биотина 447
Polytoma Caudatum — потребность в тиамине 61
 — — синтез пиримидина 55
 — *ocellatum* — потребность в тиамине 61
 — — синтез пиримидина 55
Potamobius astacus — потребность в витамине С 240
Propionibacterium pentosaceum — потребность в тиамине 61, 75
Proteus morganii — действие пантотеновой кислоты на обмен пировиноградной кислоты 166
 — — потребность в пантотеновой кислоте 162, 171

R

- Raphanus* — синтез витамина С 234
Rhizobium — потребность в биотине 151, 152, 156
 — — потребность в стимуляторах роста 145
 — — потребность в тиамине 61, 151
 — *meliloti* — синтез пантотеновой кислоты 162
 — *trifolii* — потребность в витамине Н 148
Rhizopus suinus — потребность в инозите 189
Rhodotorula rubra — потребность в пиримидине 54
 — — синтез пиримидина в зависимости от состава питательной среды 56
 — — потребность в тиамине 75
 — — синтез каротиноидов 276
 — — синтез тиазола 55, 447

S

- Saccharomyces carlsbergensis* — действие пиридоксина и его аналогов 118
 — — как тестобъект при испытании пиридоксина 118
 — — потребность в пантотеновой кислоте 162
 — *carevisiae* — как тестобъект при испытании пиридоксина 114
 — — потребность в тиамине 55, 61
 — — потребность в пиридоксине 121
 — — стимуляция роста дефицитным 155
 — *mandshuricus* — биосинтез инозита 190
Schizophyllum commune — синтез тиазола 55

- Schyzotrypanum cruzi* — потребность в аскорбиновой кислоте 240
Scomberesox saurus — содержание витамина А в печени 272
Sphaerulina trifolii — потребность в тиамине 61
Staphylococcus albus — потребность в пиридоксине 116
 — *aureus* — потребность в биотине 151
 — — инактивность корамина 138
 — — как тестобъект при испытании никотиновой кислоты 137
 — — потребность в биотине 151, 152
 — — потребность в никотиновой кислоте 129, 133, 139
 — — потребность в пантотеновой кислоте 171
 — — потребность в тиамине 55, 61, 75
 — — потребность в триптофане 166
 — — продукция молочной и уксусной кислот из пировиноградной кислоты 68
Stereolepis gigas — содержание витамина А в печеночном жире 277
Streptobacterium casei — потребность в рибофлавине 91, 100, 103
Streptobacterium plantarum — действие *p*-аминобензоил-7(+) глютаминовой кислоты 183
 — — действие пиридоксина 119
 — — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180, 185
 — — потребность в пантотеновой кислоте 163, 171
 — — потребность в пиридоксине 116
Streptococcus aureus — потребность в триптофане 166
 — *cremoris* синтез витамина С 234
Streptothrix—corallinus — потребность в тиамине 447
 — *faecalis* R. — действие аналогов пиридоксина 118
 — *haemolyticus* — действие гомопантоилтаурина 170
 — — действие аналогов *p*-аминобензойной кислоты 181
 — — действие сульфаниламида 175, 436
 — — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180
Streptococcus haemolyticus — потребность в пантотеновой кислоте 171
 — *lactis* — действие пантотеновой кислоты и ее аналогов 167
 — — как тестобъект при испытании пиридоксина 118, 120
 — — потребность в пиридоксине 116
 — — потребность в фолиевой кислоте 206
 — — факторы роста 207, 208

Streptococcus haemolyticus — синтез витамина С 234

— — синтез рибофлавина 91

— *pyogenes* — потребность в *p*-аминобензойной кислоте 180, 185

— — действие *p*-аминобензоил-7(+) глютаминовой кислоты 183

— *vitrovorus* — синтез витамина С 234

— *zymogenes* — действие пантотеновой кислоты и ее аналогов 167

Strigomonas Oncopelti — потребность в тиамине 55

T

Tilletia tritici — потребность в тиамине 61

Torula fermentati — потребность в тиамине 61

Tribolium confusum — потребность в вит. В₁ и В₂ 64

Trichomonas columbae — потребность в аскорбиновой кислоте 240

— *foetus* — потребность в аскорбиновой кислоте 240

Trichophyton interdigitale — потребность в тиамине 55

U

Uromyces Barlowi — потребность в аскорбиновой кислоте 239

— *gigas* — потребность в тиамине 61

Ustilago violacea — действие аналогов тиамин 72

— — потребность в тиамине 75

V

Vicia faba — потребность в аскорбиновой кислоте 234

Vibrio alcaligenes — синтез тиамин 55

Z

Zea Mays — потребность в тиамине 62

— — рост культуры корней в зависимости от тиамин 62

— синтез витамина С 234

Zygosaccharomyces mandshuricus — биосинтез инозита 190

Ответств. редактор М. С. Лассер

А-02779. Подписано к печати 1/IV 1948 г. Форм. бум. 60×92¹/₁₆. Печ. л. 34.
Уч.-изд. л. 41,37. Тираж 10000 экз. Зак. № 1226.

Набрано и отматрицировано во 2-й типографии „Печатный Двор“ им. А. М. Горького
треста «Полиграфкнига» ОГИЗа при Совете Министров СССР. Ленинград, Гатчинская, 26.

Отпечатано с матриц в типографии «Красный Печатник», Ленинград. Международный, 75а.

м. бум. 80x80/16
Зак. № 1238.
Двор" им. А. М. Горького
СССР. Ленинград, Гатчинская, №
Ленинград. Международный, 23.

Печ. 2. 4

Цена 16 руб.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ УЧЕБНИХ О ВИТАМИНАХ